

Pharmazeutische Verwendung von Hexachlorcyclohexan - Isomeren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch - Naturwissenschaftlichen - Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jobst Cramer

aus Zwickau

Berlin 1967

1968

Pharmazeutische Verwendung von
Hexachlorcyclohexan-Isomeren

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Pharmazeutische Verwendung von Hexachlorcyclohexan - Isomeren

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch - Naturwissenschaftlichen - Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jobst Cramer

aus Zwickau

Berlin 1967

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin als
Dissertation angenommen am: 6. Dezember 1967
Tag der mündlichen Prüfung: 3. Februar 1968
Berichterstatter : Prof. Dr. F. Eiden
Mitberichterstatter : Prof. Dr. G. Schenck

Tag der Promotion: 22. APR. 1968



Meiner Frau
in herzlicher Dankbarkeit gewidmet

Die vorliegende Arbeit entstand in dem von
Herrn Prof. Dr. F. Eiden
geleiteten Pharmazeutischen Institut der
Freien Universität Berlin auf Anregung und
unter Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden.
Für seine stets wohlwollende Hilfe und
großzügige Unterstützung möchte ich an die-
ser Stelle herzlich danken.

Inhalt

I. Theoretischer Teil

1. Einleitung	2
1.1. Übersicht über die wesentlichsten Versuche zur Darstellung neuer Ausgangsprodukte aus Gammexanabfällen	4
1.2. Die Bedeutung von organisch gebundenen Halogenen in Arzneistoffen	6
1.3. Zielsetzung der Arbeit	7
2. Trichlorbenzol und Derivate	8
2.1. Darstellung von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid	9
2.1.1. Umsetzung von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid mit CH - aciden Verbindungen	10
2.1.1.1. Ringschlüsse zu Barbitursäuren und Dioxopyrazolidinen	12
2.1.1.2. Verseifung und Decarboxylierung trichlorbenzylierter Malonester	16
2.1.2. Reaktion von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid mit metallischem Magnesium	17
2.1.3. Umsetzung von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid mit Aminen	18
2.1.3.1. Darstellung von Hydroxylaminderivaten	18
2.1.3.2. Reaktion mit Phthalimid	20
2.1.4. Nitrierung von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid und Umsetzung mit Natriumcyanid	21
2.1.5. Pharmakologische Testergebnisse	26
2.2. Darstellung von 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd	27
2.2.1. Umsetzung von 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd mit CH - aciden Verbindungen	27
2.2.1.1. Reaktion mit Malonsäurederivaten	28
2.2.1.2. Reaktion mit aciden Nitroverbindungen	31
2.2.1.3. Reaktion mit Rhodanin, Hippur- und β -Benzoylpropionsäure	32
2.2.1.4. Darstellung von 2,4,5-Trichlorzimtsäure	34
2.2.1.4.1. Reaktion von 2,4,5-Trichlorzimtsäure mit o-Phenylendiamin	35
2.2.2. Umsetzung von 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd mit Aminen	39

2.2.2.1. Bildung von Anilinderivaten	39
2.2.2.2. Darstellung von Hydrazonen	40
2.2.2.3. Umsetzung mit Hydroxylamin	40
2.2.3. Pharmakologische Testergebnisse	42
2.3. Darstellung von 2,4,5-Trichlornitrobenzol und Reduktion zum 2,4,5-Trichloranilin	43
2.3.1. Umsetzungen mit Trichloranilin	45
2.3.1.1. Darstellung von Enaminen	46
2.3.2. Bildung von 2,4,5-Trichlorphenylhydrazin	50
2.3.2.1. Darstellung von Trichlorphenylhydrazonen	50
2.4. Darstellung von 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol	52
2.4.1. Reaktion von 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol mit Aminen	54
2.4.1.1. Umsetzung mit NH_3	54
2.4.1.2. Umsetzung mit N,N-Dimethylhydrazin	57
2.4.1.3. Umsetzung mit Hydrazin	58
3. Umsetzung von Pentachlorcyclohexen mit o-Phenylendiamin	66
4. Zusammenfassung	69
II. Praktischer Teil	70
Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils	71

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Die insekten-tötende Wirkung des von Faraday¹⁾ 1825 erstmals dargestellten Hexachlorcyclohexans wird schon 1933 in einem amerikanischen Patent²⁾ erwähnt. Industriell ausgewertet wurde diese Entdeckung in den Laboratorien der ICI 1942 durch R. Slade und Mitarbeiter³⁾. Dieser Autor veröffentlichte 1945 die erste umfassende Zusammenstellung über die chemischen und biologischen Eigenschaften des insektizid wirksamsten Isomeren, der gamma-Verbindung⁴⁾, aus der Hexachlorcyclohexandarstellung.

Bei der technischen Gewinnung des gamma-Isomeren durch Einleiten von Chlorgas in Benzol, das sich in verbleiten Kesseln befindet, bei Raumtemperatur⁵⁾ und anschließende fraktionierte Kristallisation aus Äthanol⁶⁾ können nur 12 - 18% reines Gammexan erhalten werden.

Wenn man sich vor Augen hält, daß die Gammexanjahresproduktion in den Vereinigten Staaten 1948 15 764 000 Pound und 1961 23 311 000 Pound⁷⁾ betrug, kann man sich vorstellen, daß die Verwertung der anfallenden Rückstände von alpha, beta, delta und epsilon-HCH zu einem ernststen industriellen Problem wurde, und die Zahl der Vorschläge zu ihrer Aufarbeitung und Beseitigung groß ist. Die meisten der bisher bekannt gewordenen Verfahren arbeiten aber nicht rentabel genug oder entsprechende HCH - Verwertungsprodukte haben nur begrenzte Absatzmöglichkeit.

Alle Bemühungen, die Ausbeute an gamma-Isomeren bei der Darstellung des HCH zu steigern, brachten für die Industrie noch keine wesentlichen Erfolge, wenn auch Patente bekannt

1) M. Faraday, Ann. Chimie (2), 30, 274

2) H. Bender, AP 2 010 841 (1933)

3) R. Slade, Chem. and Ind. 40, 314 (1945)

4) Ihr Handelsname ist Gammexan oder Lindane

5) ICI, AP 2 218 148 (1937)

6) Dow Chem. Co. 1947, AP 2 584 376

7) United States Tariff Commission, Washington, Febr. 1962

wurden, die von Ausbeuten bis zu 40% berichten^{8, 9, 10}).

Diese Arbeit soll aus pharmazeutischer Sicht einen kleinen Beitrag zur Lösung dieses Problems liefern.

8) W. E. Bissinger, F. C. Kaman, Ind. Engng. Chem. 51, 523 (1959)

9) Columbia South Chem. Corp. US - Pat. 2 858 260

10) H. Lieser, H. Elias, Naturwissenschaften 46, 143 (1959)

1.1. Übersicht über die bisher wesentlichsten Versuche zur Darstellung neuer Ausgangsprodukte aus Gammexanabfällen^{11), 12)}

Das technisch bisher am leichtesten zugängliche Aufarbeitungsprodukt, Trichlorbenzol, wird durch Dehydrochlorierung von Gammexanabfällen gewonnen (s. Kap. 2.). Es wird als hochsiedendes Lösungsmittel benutzt und zu anderen chemischen Produkten weiterverarbeitet (s. Tab. 1).

Unter Einhaltung bestimmter Reaktionsbedingungen entsteht bei der thermischen Zersetzung der HCH - Rückstände Penta-chlorcyclohexen¹³⁾, über dessen Verwendungsmöglichkeiten bisher wenig bekannt wurde.

Die Chlorierung des Trichlorbenzols in Gegenwart von Eisen als Katalysator bei Temperaturen zwischen 100° und 250° führt zum Tetrachlorbenzol und anschließend über das schwer zu isolierende Pentachlorbenzol zum Hexachlorbenzol. Diese drei Polychlorbenzole können begrenzt im Pflanzenschutz eingesetzt werden. In erster Linie verarbeitet man sie aber mit alkoholischem oder wäßrigem Alkali bei höherer Temperatur und unter Druck zu den entsprechenden Polychlorphenolen (s. Tab. 1) weiter. Aus diesen werden u. a. hochwirksame Herbizide (z. B. 2,4,5-Trichlorphenoxyessigsäure¹⁴⁾) und Bactericide (z. B. Hexachlorophen^{R 15)}) gewonnen.

Durch Oxydation von Pentachlorphenol entsteht Tetrachlor-p-benzochinon, das sich als Saatgutbeizmittel bewährte.

Die Nitrierung der Polychlorbenzole mit rauchender Salpetersäure ergibt die entsprechenden Nitro- oder Dinitropolychlorbenzole (s. Tab. 1), die man teilweise im Pflanzenschutz verwendet. Die bei ihrer Reduktion entstehenden Amine sind Ausgangsstoffe für chemische Synthesen (s. Kap. 2.3.).

Die Behandlung von Polychlorbenzolen mit rauchender Schwefelsäure führt zu Sulfonsäuren, die Zwischenprodukte bei der Polychlorthiophenoldarstellung sind.

Die Chlormethylierung von Polychlorbenzolen ist beim Tri-

11) H. Fürst, H. L. Dietz, Chemie - Ing. - Techn. (9), 11 (1957)

12) Ullmann, 5, 481 (1954)

13) DBP - Anm. E 5 473 (1952)

14) R. Pokorny, J. Amer. chem. Soc. 63, 1768 (1941)

15) AP 2 250 480 (1939), ausg. 1941

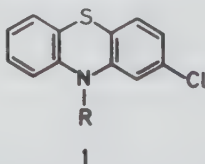
1.2. Die Bedeutung von organisch gebundenen Halogenen in Arzneistoffen¹⁶⁾

Halogene können in organischen Verbindungen an nichtkonjugierte und konjugierte Systeme gebunden sein. Erfahrungsgemäß erhöht Halogen in nichtkonjugierter Stellung sowohl die Wirkung als auch die Toxizität von Molekülen, während bei aromatischen und heterocyclischen Verbindungen die Toxizität mit zunehmender Zahl der Halogene abnimmt.

Bei den vier verschiedenen Halogenen - Fluor, Chlor, Brom und Jod - kann in organischer Bindung immer eine ähnliche Wirkungsveränderung beobachtet werden. Fluorderivate sind im allgemeinen physiologisch weniger wirksam, Chlor und Brom erhöhen die hypnotische Eigenschaft von Verbindungen und Jod verbessert die antiseptische Wirkung von Molekülen.

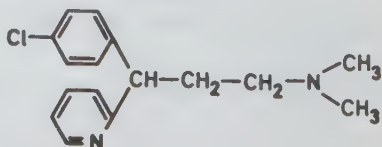
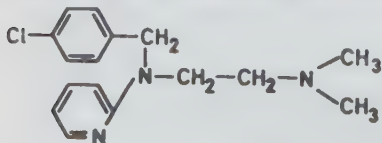
Von wesentlicher Bedeutung für die moderne Arzneimittelsynthese ist die Chlorsubstitution. In den Vitaminen B₂ und K führt z. B. der Ersatz einer Methylgruppe durch Chlor zu antagonistisch wirksamen Derivaten.

Die Einführung eines Chloratoms in die 2-Stellung von Phenothiazinderivaten (1) verstärkt die psychotrope Wirkung dieser Verbindungsreihe und setzt ihre Toxizität herab:



Man gelangt zu bekannten Arzneistoffen wie Largactil^R, Trilafon^R, Nipodal^R u. a. m.¹⁶⁾.

Synopen^R (2) und Chlor - Trimeton^R (3) sind Beispiele aus der Benadryl- und Trimetonreihe, bei denen sich eine 4-Chlorierung als erheblich wirkungsverbessernd erwies¹⁶⁾:



16) J. Büchi, Grundl. d. Arzneimittelfschg., Stuttgart 1963

Allein diese wenigen Beispiele - ihre Zahl könnte wesentlich erhöht werden - sollen zeigen, wie vielversprechend vom pharmakologischen Standpunkt aus die Synthese organischer Chlorverbindungen ist.

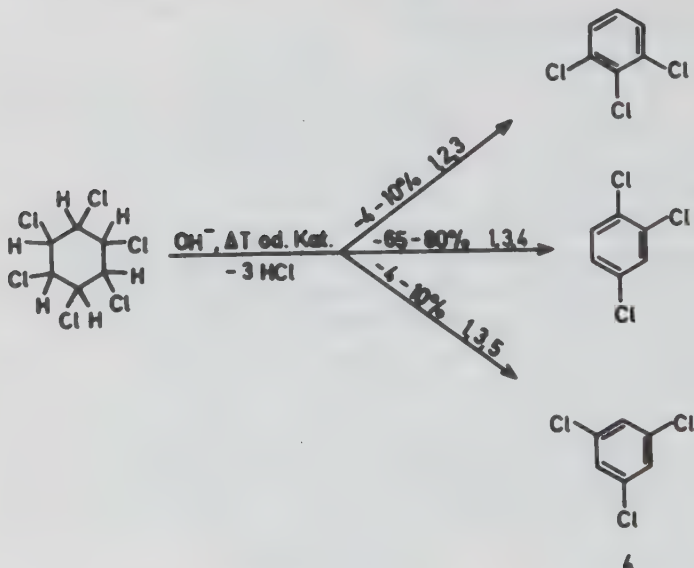
1. 3. Zielsetzung der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, ausgehend vom 1,2,4-Trichlorbenzol und Pentachlorcyclohexen - Substanzen, die relativ einfach aus Hexachlorcyclohexanisomeren gewonnen werden können - eine Reihe von Stoffen darzustellen, die als Arzneimittel von Interesse sein könnten.

Im pharmakologischen Testlaboratorium der Firma E. Merck, Darmstadt, wurden einige der neuen Verbindungen pharmakologisch geprüft. Der Firma E. Merck spreche ich auch an dieser Stelle meinen Dank für diese Untersuchungen aus.

2. Trichlorbenzol und Derivate

Trichlorbenzol 4 entsteht durch alkalische Verseifung^{3, 17)}, thermische Dehydrochlorierung¹⁸⁾ oder in Gegenwart von Katalysatoren^{18, 19, 20)} aus Hexachlorcyclohexan:



Auch bei der Umsetzung von Pentachlorcyclohexen mit nucleophilen Agenzien können Trichlorbenzolisomere entstehen²¹⁾.

17) T. v. d. Linden, Ber. dtsch. chem. Ges. 45, 231 (1912)

18) W. Langenbeck, DP (DDR) 6017 (1952), ausg. 1953

19) DBP - Anm. E 5 473 (1952)

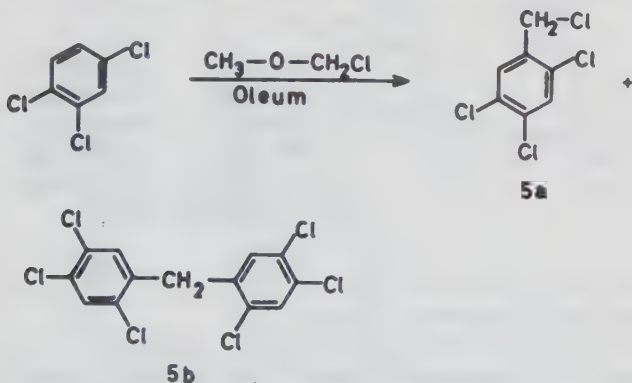
20) Brit. Pat. 694 275 (1951), ausg. 1953

21) s. Kap. 3

2.1. Darstellung von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid

Bei der Chlormethylierung nach Blanc²²⁾, einer elektrophilen Substitutionsreaktion, vermindert Halogensubstitution am Aromaten die Reaktionsgeschwindigkeit. Daher gelangt man beim Trichlorbenzol nach dem üblichen Verfahren durch Behandeln der Verbindung mit Formaldehyd bei gleichzeitiger HCl - Einleitung in Gegenwart saurer Katalysatoren nicht zum Ziel.

Nach einem Patent der Firma C. H. Boehringer Sohn²³⁾ setzt man 1,3,4-Trichlorbenzol mit Methyl-chlor-methyläther²⁴⁾ und Oleum als Kondensationsmittel²⁵⁾ um:



Die Ausbeute an 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid (5a) wird mit 70% angegeben. Ich konnte nach diesem Verfahren nur bis zu 40% reinen Trichlorbenzylchlorids, das eine farblose, stark hautreizende Flüssigkeit vom Kp.¹⁷ 150° ist, erhalten.

Auch ich stellte fest, daß bei dieser Reaktion als Nebenprodukt hauptsächlich Bis-(2,4,5-trichlorphenyl)-methan (5b) entsteht²⁶⁾.

22) G. Blanc, Bull. Soc. chim. France (4), 33, 313 (1923)

23) F. Gerner, DBP 833 036 (1950)

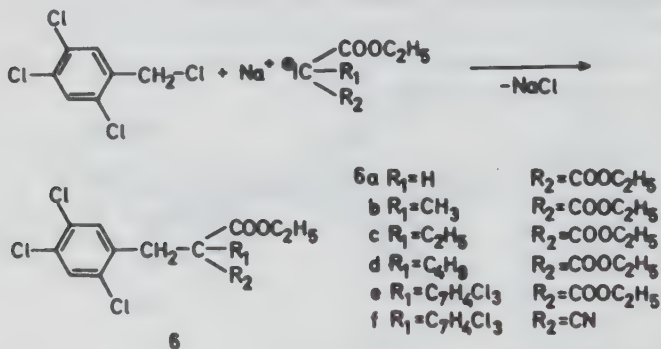
24) Houben - Weyl, V / 3, 841 (1962)

25) Houben - Weyl, V / 3, 1003 (1962)

26) Z. El Hewehi, J. prakt. Chem. 16, 201 (1962)

2.1.1. Umsetzung von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid mit CH-aciden Verbindungen

Die Reaktionsfähigkeit des Trichlorbenzylchlorids 5a entspricht der primärer, aliphatischer Alkylchloride. Es ließ sich daher leicht mit den Natriumsalzen CH-acider Verbindungen zu entsprechenden Trichlorbenzylverbindungen 6 umsetzen:



Bis auf die kristalline Verbindung 6f handelt es sich um unzersetztes destillierbare, farblose Öle.

Bei der Umsetzung von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid mit Cyanessigester in Natriumalkoholat fand zweifache Substitution zu Bis-(2,4,5-trichlorbenzyl)-cyanessigester (6f) statt.

Die UV - Spektren aller hier aufgeführten Verbindungen zeigen, gemessen in Dioxan, drei Absorptionsmaxima bei 230, 280 und 290 nm. Bei 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid erscheinen nur zwei Absorptionsmaxima bei 235 und 285 nm (Abb. 1).

Für 2,4,5-trichlorbenzylisierte Malonester ist die Aufspaltung des Hauptmaximums der Absorptionskurve bei 285 nm charakteristisch. Sie entspricht den Absorptionsmaxima der Einzelchromophore, die für Methylmalonsäurediäthylester bei 275 nm und für 1,3,4-Trichlorbenzol bei 285 nm liegen. Die äquimolare Mischung dieser Einzelchromophore zeigt die gleiche Aufspaltung des Hauptmaximums der Absorptionskurve. Diese ist aber gegenüber der Molekülverbindung um 5 nm hypsochrom verschoben²⁷⁾.

27) W. Neudert, H. Röpke, Steroid - Spektrenatlas, Berlin, Heidelberg, New York 1965, 306

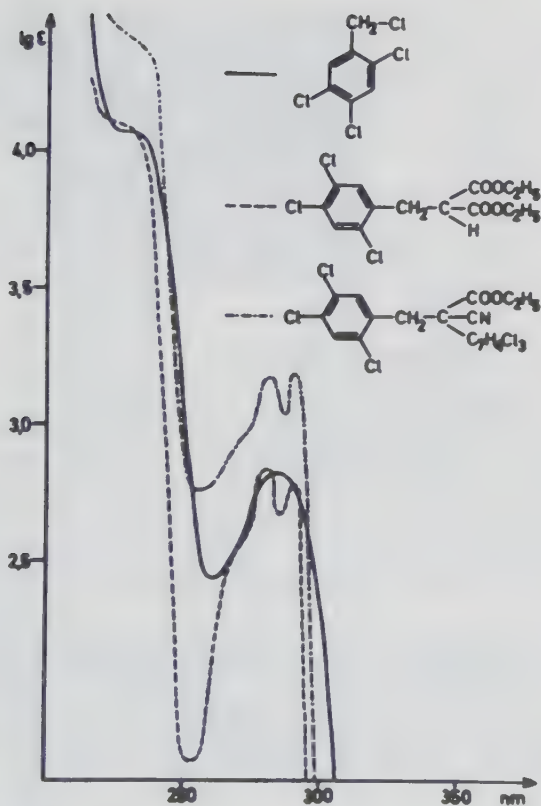


Abb. 1 UV - Spektren von 5, 6a und 6f

Die IR - Spektren der Verbindungen 6a - f zeigen in allen Fällen drei typische Banden. Im Bereich um 2980 cm^{-1} tritt eine Absorptionsbande auf, die man CH - Valenzschwingungen zuordnen kann. Die Estercarbonylbande erscheint um 1740 cm^{-1} und alle Spektren weisen bei 1465 cm^{-1} eine starke Bande auf, die auf C-C Gerüstschwingungen des 2,4,5-trichlorsubstituier-ten Aromaten zurückzuführen ist ²⁸⁾ (Abb. 2).

28) N. Fuson, M. L. Josien, J. Amer. chem. Soc. 78, 3049 (1956)

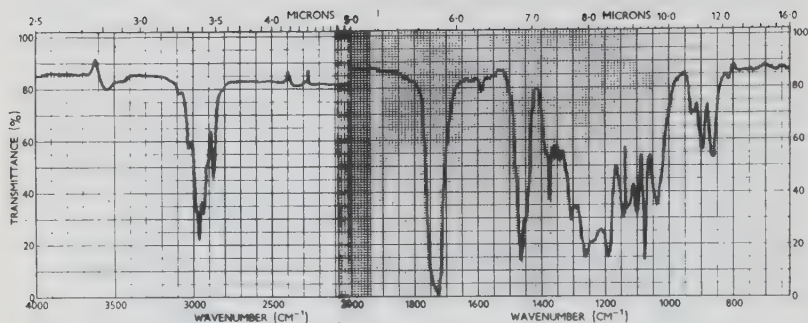
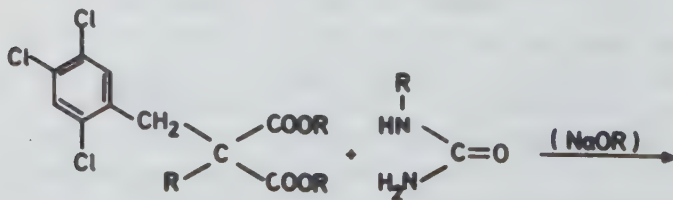


Abb. 2 IR - Spektrum von 6d in CH_2Cl_2

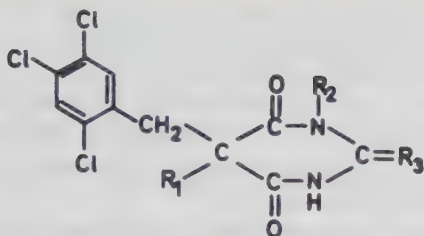
Bei Verbindung 6f erscheint im IR bei 2260 cm^{-1} eine sehr schwache Nitrilbande. Der Einfluß verschiedener Substituenten auf die Intensität der Nitrilbande, die dabei zwischen sehr stark und unauffindbar im Ultraroten variieren kann, ist bekannt²⁹⁾. Bei den von mir synthetisierten Nitrilen konnte ich fast ausschließlich feststellen, daß der 2,4,5-Trichlorbenzylrest die Intensität der Nitrilbande erheblich vermindert.

2.1.1.1. Ringschlüsse zu Barbitursäuren und Dioxypyrazolidinen

Die 2,4,5-trichlorbenzylierten Malonester setzte ich nun in Natriumalkohollösung mit Harnstoff- und Hydrazinderivaten zu Barbitursäuren (7) und Dioxypyrazolidinen (8) um:



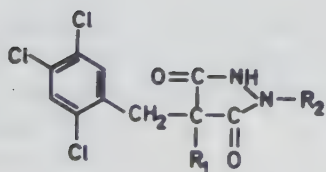
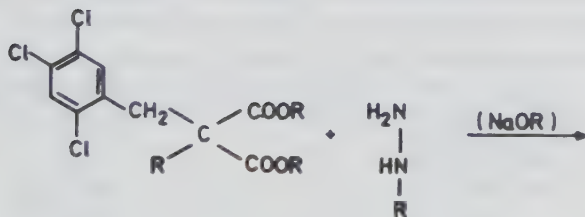
29) R. E. Kitson, N. E. Griffith, *Analyt. Chem.* 24, 334 (1952)



7

7a	$R_1 = \text{CH}_3$	$R_2 = \text{H}$	$R_3 = \text{O}$
b	$R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$	$R_2 = \text{H}$	$R_3 = \text{O}$
c	$R_1 = \text{C}_4\text{H}_9$	$R_2 = \text{H}$	$R_3 = \text{O}$
d	$R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$	$R_2 = \text{H}$	$R_3 = \text{NH}$
e	$R_1 = \text{H}$	$R_2 = \text{CH}_3$	$R_3 = \text{O}$
f	$R_1 = \text{H}$	$R_2 = \text{H}$	$R_3 = \text{O}$

und



8

8a	$R_1 = \text{H}$	$R_2 = \text{C}_6\text{H}_5$
b	$R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$	$R_2 = \text{H}$

In den meisten Fällen erhielt ich unter den gleichen Reaktionsbedingungen höherschmelzende, farblose, kristalline Substanzen, die z. T. lichtempfindlich sind.

Verbindung 7f wurde aus einer Mischung von Äthanol und Di-

methyloformamid umkristallisiert. Es konnte danach nur die Dimethyloformamid - Additionsverbindung isoliert werden.

Die Absorptionskurven im sichtbaren und UV - Bereich zeigen für die Substanzen 7a, b und c in Methanol den gleichen Kurvenverlauf wie 2,4,5-Trichlorbenzylmalondiester, während die Lage der Maxima für 7d, e und f, gemessen in Methanol und Dimethyloformamid, verändert ist (Tab. 2).

Die UV - Spektren der Verbindungen 8a und b haben einen flachen Kurvenverlauf mit je drei schwachen Absorptionsmaxima (Methanol, Dioxan). In n/100 Salzsäure weist Verbindung 8a nur noch zwei Absorptionsmaxima auf, wobei das Hauptmaximum hypsochrom verschoben ist. Demgegenüber tritt bei dieser Verbindung in n/100 Natronlauge eine starke Verschiebung der Maxima in den sichtbaren Bereich auf (Tab. 2). Ganz analoges Verhalten zeigt auch Phenylbutazon in diesen Lösungsmitteln³⁰⁾. Die hypsochrome Verschiebung der Hauptbanden dieser beiden Verbindungen in Salzsäure könnte durch Salzbildung am Amid - Stickstoff bedingt sein, während eine Änderung des Keto - Enol - Gleichgewichts durch Natronlauge eine Verschiebung der Maxima zu höheren Wellenlängen zur Folge haben könnte.

Substanz	λ max. (nm)	Lösungsmittel
7a	230, 280, 290	Methanol
7b	230, 280, 290	Methanol
7c	230, 280, 290	Methanol
7d	266, 288	DMFA ³¹⁾
7e	225, 263, 288	Methanol
7f	266, 310	DMFA ³¹⁾
8a	230, 282, 310	Methanol
	233, 275	n/100 HCl ³²⁾
	275, 450	n/100 NaOH ³²⁾
8b	230, 260, 290	Dioxan

Tab. 2

30) Für das Überlassen der UV - Spektren dieser Verbindung danke ich Herrn Prof. Eiden

31) Messung beginnt bei 245 nm

32) Die Herstellung dieser Normallösung erfolgte durch Mischen von 10ml n/10 - Lösung mit 40ml Aqu. dest. und 50ml Dioxan

Die charakteristischen IR - Banden aller in diesem Abschnitt aufgeführten Verbindungen wurden in Tabelle 3 zusammengefaßt:

Substanz	cm ⁻¹ sek. Amid	cm ⁻¹ CO - Banden (Amid)	cm ⁻¹ C-C Gerüstschw. d. Aromaten
7a	3220, 3100	1765, 1715	1465
7b	3210, 3100	1740, 1720	1465
7c	3220, 2960	1770, 1700	1460
7d	3230, 2970	1730, 1690	1460
7e	-	1730, 1700	1465
7f	3300, -	- , 1710	1465
8a	3070, -	1735, 1690	1450
8b	3050, 2970	1710, 1670	1455

Tab. 3

Das NMR - Spektrum von 8a weist in Trifluoressigsäure für die CH₂ - Gruppe des Trichlorbenzylrestes ein Singulett bei 3,9 ppm, für die sieben aromatischen Protonen ein Multiplett bei 7,5 ppm auf. Die beiden übrigen Protonen der Verbindung treten in diesem Spektrum nicht in Erscheinung.

Zur Klärung, ob in Verbindung 7f Dimethylformamid als Kristall - DMFA gebunden ist, oder ob Aldoladdition erfolgte, wurde das Massenspektrum von dieser Verbindung aufgenommen (Abb. 3). Der Peak des Gesamt moleküls liegt bei der Masse 320, dem Molekulargewicht der 5-(2,4,5-Trichlorbenzyl)-barbitursäure. Da sich bei 393 kein Signal befindet, kann man mit Sicherheit annehmen, daß 7f ein Mol Kristall - Dimethylformamid enthält.

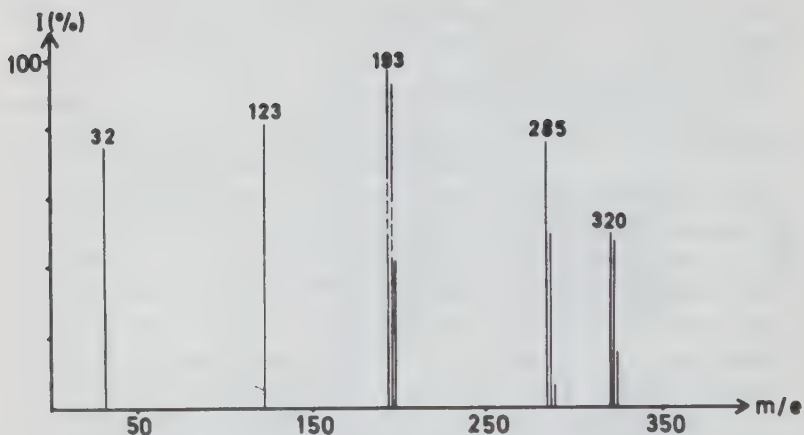
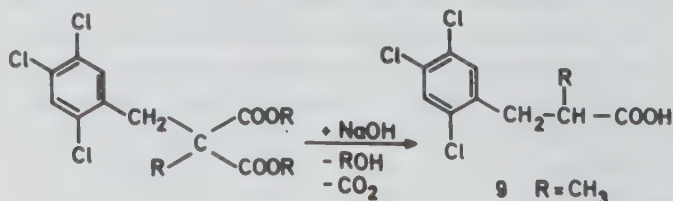


Abb. 3 Massenspektrum von 7f

2.1.1.2. Verseifung und Decarboxylierung trichlorbenzylierter Malonester

2,4,5-Trichlorbenzylmalonsäurediäthylester lassen sich bei gleichzeitiger Decarboxylierung leicht alkalisch verseifen. Es entstehen die entsprechenden R-Trichlorphenylpropionsäuren 9 als kristalline Verbindungen:



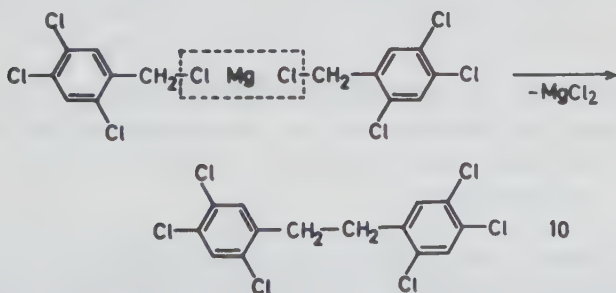
Ihre UV und IR - Spektren sind mit denen der Trichlorbenzylmalonester weitestgehend identisch.

Ein Vergleich der NMR - Spektren von Trichlorbenzyl-methylmalonester 6b und Trichlorphenyl-methyl-propionsäure 9 zeigt für 6b in Tetrachlorkohlenstoff ein Multipllett bei 1,28 ppm, das man den drei CH_3 - Gruppen des Systems zuordnen kann. Bei

3,30 ppm erscheint ein Singulett für die CH_2 - Gruppe des Benzylrestes, bei 4,15 ppm ein Quadruplett für die beiden CH_2 - Gruppen der Äthoxylreste und bei 7,39 ppm zwei Singulett für die beiden aromatischen Protonen dieser Verbindung. Bei Verbindung 9 - gemessen in deuteriertem Chloroform - befindet sich ebenfalls bei 1,28 ppm ein Signal für die α - ständige Methylgruppe. Bei 3,0 ppm erscheint ein Multipllett, das man den drei Protonen der CH_2 - und CH - Gruppe zuordnen muß. Auch hier treten die beiden aromatischen Protonen als zwei Singulett bei 7,4 ppm in Erscheinung. Ein breites Singulett bei 9,1 ppm kann dem Proton der Carboxylgruppe zugeordnet werden.

2.1.2. Reaktion von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid mit metallischem Magnesium

In der Absicht, über die Grignardverbindung Carbinole darzustellen, setzte ich 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid mit Magnesium um. Anstelle des zu erwartenden Trichlorbenzylmagnesiumchlorids fiel bei der Umsetzung in Äther sofort ein weißer Niederschlag aus, der sich aus Benzol umkristallisieren ließ. Die Elementaranalysen und die Molekulargewichtsbestimmung ergaben, daß aus zwei Molekülen Trichlorbenzylchlorid unter Magnesiumchloridbildung Di-2,4,5-trichlorbenzyl 10 entstanden sein mußte:



Das UV - Spektrum dieser Verbindung hat wieder drei Absorptionsmaxima bei 230, 280 und 290 nm und ist mit dem des bereits erwähnten Bis-(2,4,5-trichlorphenyl)-methans (s. S. 9) identisch.

Zum Strukturbeweis für diese Verbindung wurde das Kernresonanzspektrum aufgenommen (Abb. 4).

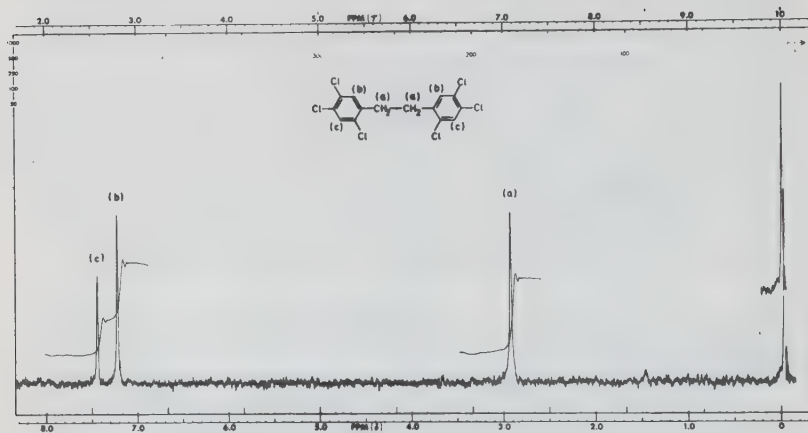


Abb. 4 NMR - Spektrum von 10 in CDCl_3

Das Singulett bei 2,91 ppm stammt von den beiden symmetrischen CH_2 - Gruppen (a). Die beiden gleichwertigen o - o' (b) und m - m' (c) Protonen der Aromaten können den Singulett bei 7,22 ppm und 7, 43 ppm zugeordnet werden. Das Signal bei 7,22 ppm ist durch eine Chloroformverunreinigung überlagert.

Auf Grund des Kernresonanzspektrums kann die angenommene Struktur als bewiesen gelten.

2.1.3. Umsetzung von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid mit Aminen

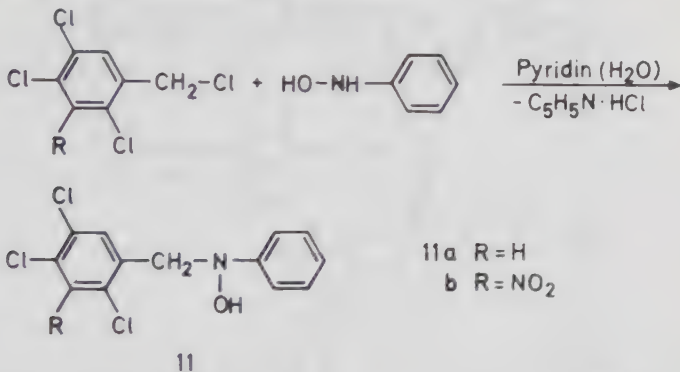
Analog zu der Reaktion von 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid mit CH -aciden Verbindungen führte ich Umsetzungen mit analogen NH - Derivaten durch.

2.1.3.1. Darstellung von Hydroxylaminderivaten

Nach der Methode von G. E. Utzinger³³⁾ setzte ich 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid und 2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzylchlorid (s. Kap. 2.1.4.) mit Phenylhydroxylamin bei Zimmertemperatur

33) G. E. Utzinger, Liebigs Ann. Chem. 556, 50 (1944)

in Pyridin, das katalytische Mengen Wasser enthält, zu substituierten N-Benzyl-phenylhydroxylaminen 11 um:



Ich erhielt farblose, kristalline Verbindungen³⁴⁾.

Der Kurvenverlauf der UV - Spektren stimmt im kurzwelligen Bereich bei beiden Verbindungen überein (Abb. 9).

Im IR - Spektrum dieser Verbindungen kann man eine schwächere Bande bei 3200 cm⁻¹ als OH - Valenzschwingung identifizieren. Eine mittelstarke bis schwache Bande tritt bei 1610 cm⁻¹ auf, die nach R. Witkop³⁶⁾ als typisch für das Strukturelement C₆H₅-NH-C(R₃) angesehen werden kann, während von anderen Autoren³⁷⁾ diese Bande als einfache Aromatenbande betrachtet wird. Das Spektrum der Nitroverbindung enthält bei 1560 cm⁻¹ eine kräftige Absorptionsbande, die man der Nitrogruppe zuordnen muß.

34) Daß bei dieser Reaktion N - substituierte Hydroxylamin-derivate und nicht Hydroxylaminäther entstehen, wurde durch Vergleich mit authentischem Material, das durch katalytische Reduktion von entsprechenden N-Phenyl-isobenzaldoximen gewonnen werden kann³⁵⁾, bewiesen³⁵⁾.

35) G. Vavon, N. N. Grajcinovic, C. R. heb. Séances Acad. Sci. Sér. C 187, 420 (1928)

36) R. Witkop, J. B. Patrick, J. Amer. chem. Soc. 73, 713 (1951)

37) L. J. Bellamy, IR - Spektrum u. chem. Konstitution, 2. Aufl. 1966, S. 199

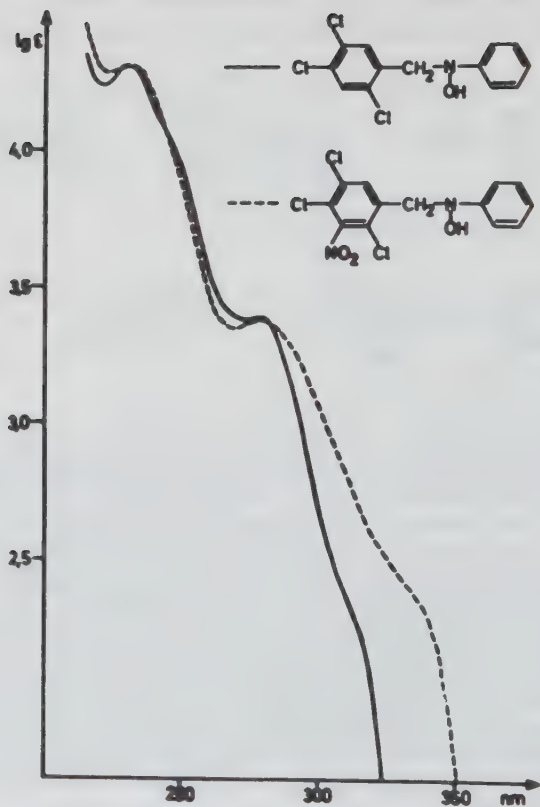
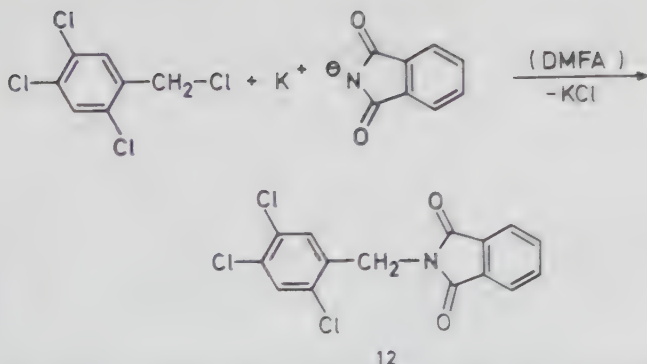


Abb. 5 UV - Spektren von 11a und b in Methanol

2.1.3.2. Reaktion mit Phthalimid

Mit Phthalimid-Kalium ließ sich 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid in Dimethylformamid zu N-Trichlorbenzyl-phthalimid 12, farblosen Kristallen, umsetzen:

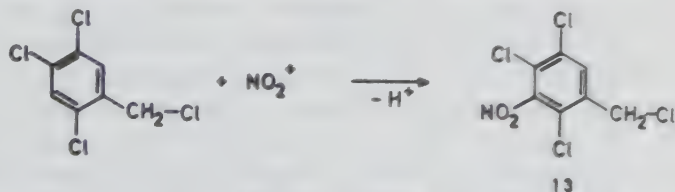


Das UV -Spektrum dieser Verbindung enthält zwei Absorptionsmaxima bei 221 nm und 290 nm (Methanol).

Als zwei getrennte Banden erscheinen im Ultravioletten Bereich die beiden Carbonylgruppen von 12 bei 1770 cm^{-1} und 1710 cm^{-1} .

2.1.4. Nitrierung von 2,4,6-Trichlorbenzylchlorid und Umsetzung mit Natriumcyanid

Bei der Einwirkung von Salpeter - Schwefelsäure auf 2,4,6-Trichlorbenzylchlorid in der Hitze findet Nitrierung zu 2,4,6-Trichlor-3-nitro-benzylchlorid 13 statt:



Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol erhielt man glasig-schmelzende, hautreizende, farblose Kristalle.

Das NMR - Spektrum dieser Verbindung wurde als Strukturbeispiel herangezogen (Abb. 6).

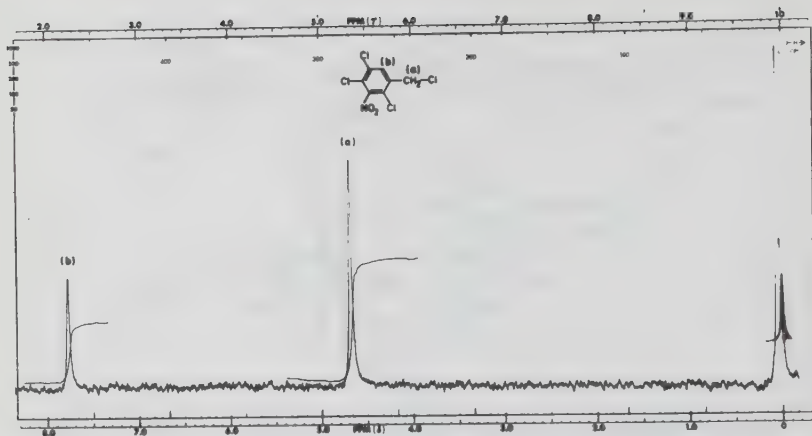


Abb. 6 NMR - Spektrum von 13 in CCl_4

Bei 4,69 ppm erscheint ein Signal für die Protonen der CH_2 - Gruppe (a) und bei 7,78 ppm befindet sich das Singulett des C_2 - Protons vom Benzolring (b).

Das erhaltene 2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzylchlorid wollte ich nun mit Natriumcyanid zum entsprechenden Nitril umsetzen, um anschließend Kondensationsreaktionen an der aciden CH_2 - Gruppe durchführen zu können.

Als Reaktionsprodukt aus der Umsetzung mit Natriumcyanid erhielt ich nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Xylol eine farblose, hochschmelzende Verbindung. Der Stickstoffwert der Elementaranalyse stimmte nicht mit dem errechneten überein.

Eine Aciditätsprüfung mit Natrium-1,2-naphthochinon-4-sulfonat^{38, 39)} und p-Nitroso-dimethylanilin⁴⁰⁾ ergab jeweils den erwarteten Farbumschlag, während Kondensation mit Aldehyden unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen immer ein negatives Ergebnis brachte.

Im UV - Bereich war die Anzahl und Lage der Maxima der neu erhaltenen Verbindung (14) identisch mit denen von Verbindung 13.

38) P. Ehrlich, C. A. Herter, Z. physiol. Chem. 41, 329 (1904)

39) F. Feigl, O. Frehden, Mikrochem. 16, 78 (1934)

40) S. Veibl, Analytik org. Verbindungen, Berlin 1960

Das IR - Spektrum von 14 (Abb. 7) weist eine schwache Nitrilbande bei 2240 cm^{-1} (s. S. 12) und eine starke asymmetrische Bande für die Nitrogruppe bei 1550 cm^{-1} auf.

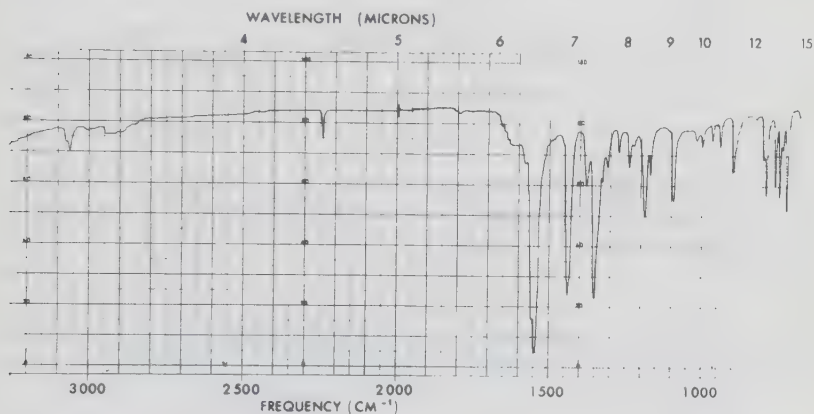


Abb. 7 IR - Spektrum von 14 in KBr

Erst die massenspektroskopische Untersuchung von 14 konnte klären, daß die Reaktion anders, als angenommen, verlaufen war. Der Molekülpeak lag bei der Masse 503 und nicht, wie ursprünglich erwartet, bei 264 (Abb. 8). Die zusätzlichen Peaks bei 501, 505 und 507 ergeben sich aus dem Isotopenverhältnis von sechs Chlor - Atomen im Molekül.

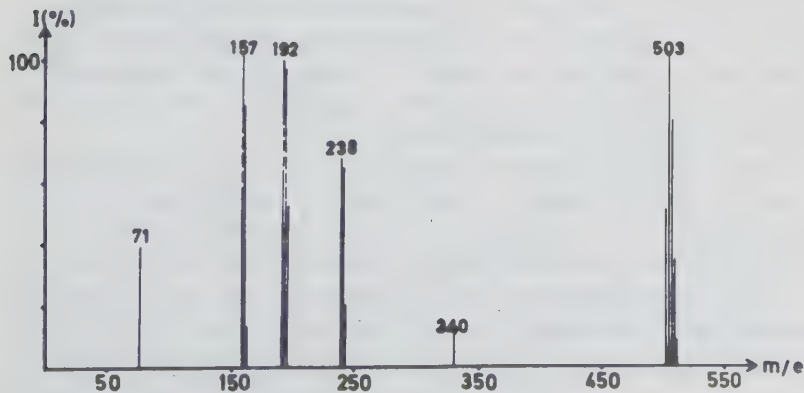
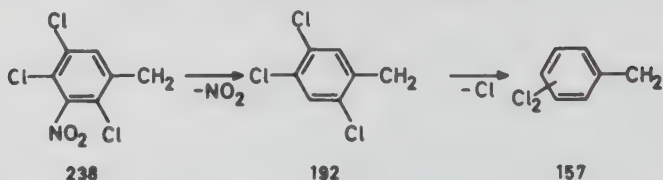
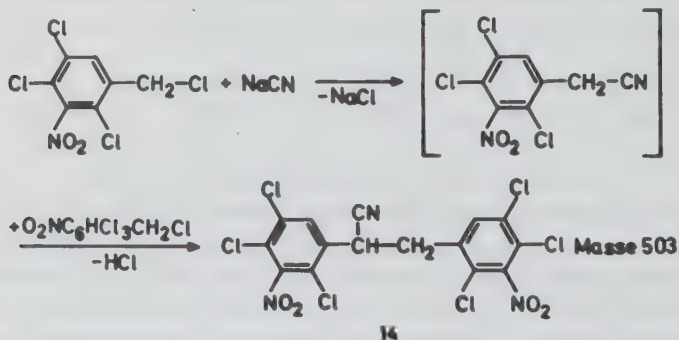


Abb. 8 Massenspektrum von 14

Die Bruchstücke mit den Massenzahlen 238, 192 und 157 konnten wie folgt identifiziert werden:



Aus diesem Ergebnis schloß ich für die Umsetzung von 2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzylchlorid mit Natriumcyanid auf folgenden Reaktionsablauf:



Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung deutet ebenfalls auf die Richtigkeit des angegebenen Reaktionsverlaufs hin. Da die Substanz nur in Dimethylsulfoxid und Pyridin einigermaßen gut löslich war, wurde in diesen beiden Lösungsmitteln je ein Spektrum aufgenommen. Das Ergebnis aus diesen beiden Aufnahmen liegt in Abb. 9 vor.

Eine Deutung dieses Spektrums ist in folgender Weise möglich: Die CH_2 - Gruppe (a) müßte ein Dublett bilden, die CH - Gruppierung (b) ein Triplett. Durch die Asymmetrie am C - Atom b sind mehrere Spinkopplungsmöglichkeiten denkbar, so daß es zu einer Bandenverschiebung und Ausbildung von zwei Singulett kommen kann. Das Signal bei 3,59 ppm müßte daher der CH_2 - Gruppe (a), das bei 3,69 ppm dem Proton b zugeordnet werden.

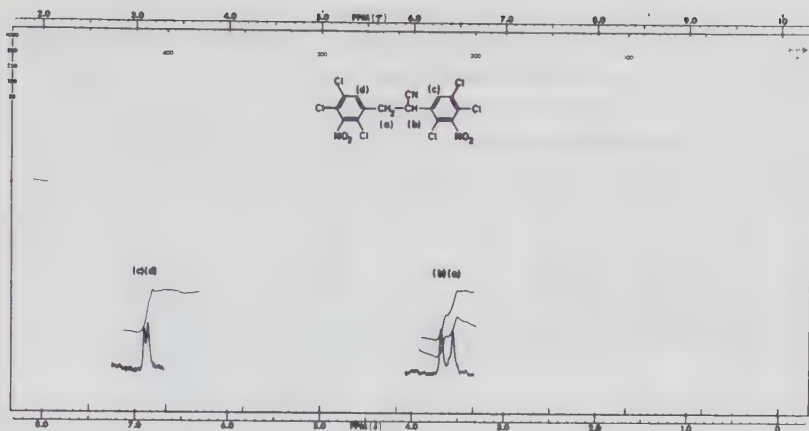


Abb. 9 NMR - Spektrum von 14 in DMSO und Pyridin

Der Peak bei 8,11 ppm⁴¹⁾ setzt sich aus zwei Singulett (8,09 ppm und 8,13 ppm) zusammen, die die beiden ungleichwertigen Arylprotonen wiedergeben.

41) In Abb. 9 bei 6,85 ppm aufgezeichnet.

2.1.5. Pharmakologische Testergebnisse

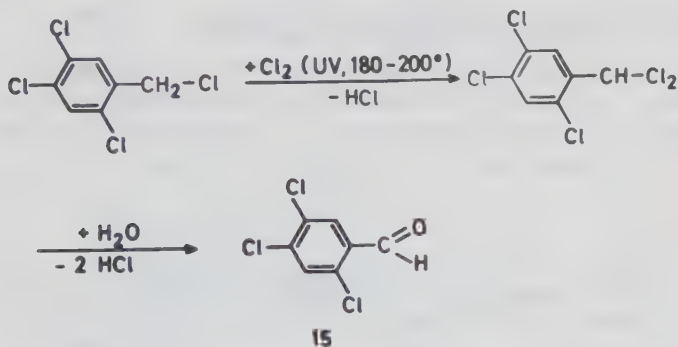
Eine Reihe der in diesem Abschnitt beschriebenen Verbindungen wurde auf ihre pharmakologische Wirkung und Brauchbarkeit als Pflanzenschutzmittel geprüft. Die Auswahl an Substanzen, die untersucht wurde, erwies sich jedoch bei den durchgeführten Tests als wenig oder nicht wirksam. Die Untersuchungsergebnisse wurden in Tab. 4 zusammengefaßt.

Verbindung	insekticid	repellent	akaricid u. ovicid	nenatocid	fungicid	herbicid
5	ohne besonderes Interesse	schwache Wirkung gegen Aedes, keine gegen Musca	ohne Interesse	in Vitro und Vivo schwach wirksam	ohne Interesse	schwach auflaufverhindert an Gurke
6a	"	ohne besonderes Interesse	"	ohne besonderes Interesse	"	ohne besonderes Interesse
8b	"	"	"	"	"	"
10	"	"	"	"	"	"
12	"	"	"	"	"	"
7c	zeigte im ZNS - Screening bei Mäusen in Dosen von 1 g/kg per Os keine erkennbare Wirkung					
7e	war im ZNS - Screening bei Mäusen in Dosen von 1 g/kg per Os (= ID 100) hypnotisch. In Kreislaufversuchen an narkotisierten Ratten und Hunden beeinflusste es in Dosen von 1 - 10 mg/kg i. v. den Blutdruck nicht					
8a	wie 7c					
8b	zeigte weder im ZNS - Screening bei Mäusen (1 g/kg per Os) noch in Kreislaufversuchen an Ratten und Hunden (0, 1 - 1 mg/kg i. v.) eine erkennbare Wirkung					

Tab. 4

2.2. Darstellung von 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd

In der Literatur wird 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd (15) erstmals von Beilstein und Kuhlberg⁴²⁾ erwähnt. Seine Darstellung kann leicht durch Seitenkettenschlorierung des in Kap. 2.1. beschriebenen 2,4,5-Trichlorbenzylchlorids erfolgen. Man chloriert bei 180° - 200° unter UV - Lichtbestrahlung bis zur berechneten Gewichtszunahme⁴³⁾ und hydrolysiert das rohe Trichlorbenzalchlorid mit konzentrierter Schwefelsäure in der Wärme^{44, 45, 46)} :



Nach der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes in der üblichen Weise ist der 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd durch Umkristallisieren aus verschiedenen Lösungsmitteln nur sehr schwer in reiner Form und unter großen Verlusten zugänglich. Fast quantitativ erhielt ich ihn aber in reiner Form, als ich das Rohprodukt der Wasserdampfdestillation unterwarf und anschließend umkristallisierte.

2.2.1. Umsetzung von 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd mit CH-aciden Verbindungen

Umsetzungen mit 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd wurden bisher

42) F. Beilstein, A. Kuhlberg, Liebigs Ann. Chem. 152, 238 (1869)

43) und 46) Organicum, VEB Verlag d. Wissenschaften, Bln. 1964

S. 132 und 165

44) E. Seelig, Liebigs Ann. Chem. 237, 147 (1887)

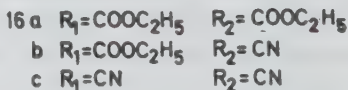
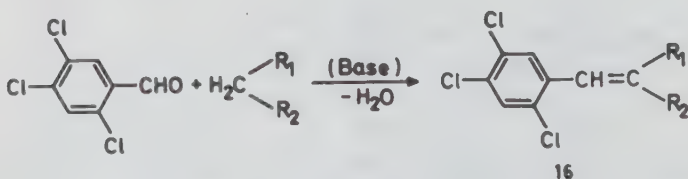
45) O. Fischer, DRP 25 827; Frdl. 1, 42

kaum beschrieben. Durch Reaktion von Trichlorbenzaldehyd 15 mit Natriumsulfit entsteht 5-Chlor-benzaldehyd-disulfonsäure⁴⁷⁾ und durch Kondensation von 15 mit o-Kresotinsäure und nachfolgende Oxydation läßt sich ein Triphenylmethanfarbstoff⁴⁸⁾ darstellen.

Die Reaktionsfähigkeit dieses Aldehyds entspricht nach meiner Erfahrung etwa der des Benzaldehyds, und es erschien mir auch aus pharmakologischer Sicht interessant, einige Kondensationsreaktionen mit ihm durchzuführen.

2.2.1.1. Reaktion mit Malonsäurederivaten

2,4,5-Trichlorbenzaldehyd ließ sich nach Knoevenagel⁴⁹⁾ in Gegenwart basischer Katalysatoren am Wasserabscheider mit aciden Malonsäurederivaten zu α , β - ungesättigten Säureabkömmlingen umsetzen:



Bei einem Vergleich der UV - Spektren der Verbindungen 16a, b und c fallen je zwei Maxima auf. Bei Substanz 16a liegen diese bei 230 nm und 275 nm. Demgegenüber tritt bei 16b und c erwartungsgemäß eine bathochrome Verschiebung beider Banden (um 25 nm) bei sonst gleichem Kurvenverlauf auf (Abb. 10).

Benzylidenmalonesterhalbnitril und 2,4,5-Trichlorbenzyliden-

47) Geigy und Co. DRP 198 909; G. 1908 II, 214

48) Casella und Co. DRP 363 290; Fndl. 14, 725

49) E. Knoevenagel, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 4461 (1904)

denmalonesterhalbnitril (16b) wurden im UV verglichen. Das Hauptmaximum liegt bei beiden Verbindungen bei 300 nm. Die Trichlorverbindung zeigt noch eine Schulter bei 325 nm (Abb. 10).

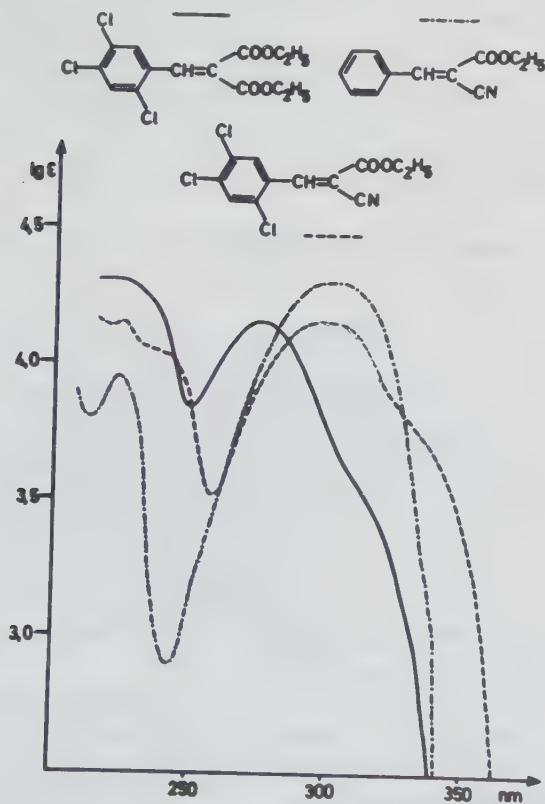


Abb. 10 UV - Spektren von 16a, b und Benzylidenmalonesterhalbnitril in Methanol

Die Ultrarotspektren beider hier beschriebenen Nitrile zeigen bei 2215 cm^{-1} eine schwache (16b) bzw. mittelstarke (16c) Nitrilbande (Abb. 11 und 12), was auch hier wieder auf den Einfluß des dreifach chlorierten Aromaten zurückgeführt werden muß (s. S. 12 u. 23).

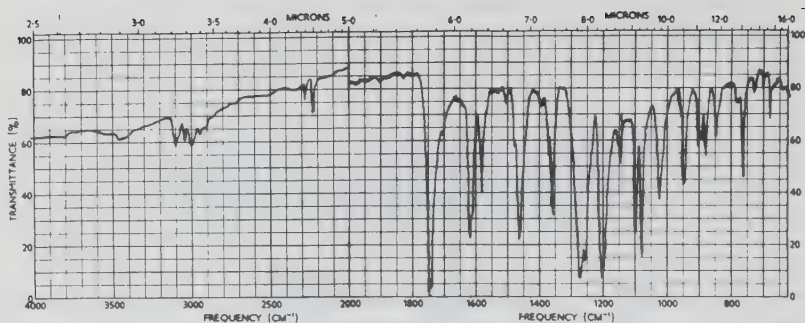


Abb. 11 IR - Spektrum von 16b in KBr

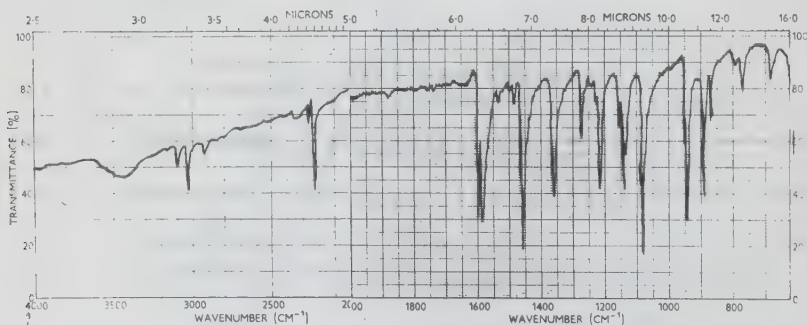


Abb. 12 IR - Spektrum von 16c in KBr

Das Kernresonanzspektrum von Trichlorbenzylidenmalondinitril 16c enthält drei Singulets bei 7,38 ppm (a), 7,78 ppm (b) und 7,95 ppm (c). Das Signal bei 6,95 ppm rührt von einer Chloroformverunreinigung her.

Im Spektrum entsprechen a dem olefinischen Proton, b dem C_2 - und c dem C_5 - Proton des Aromaten (Abb. 13).

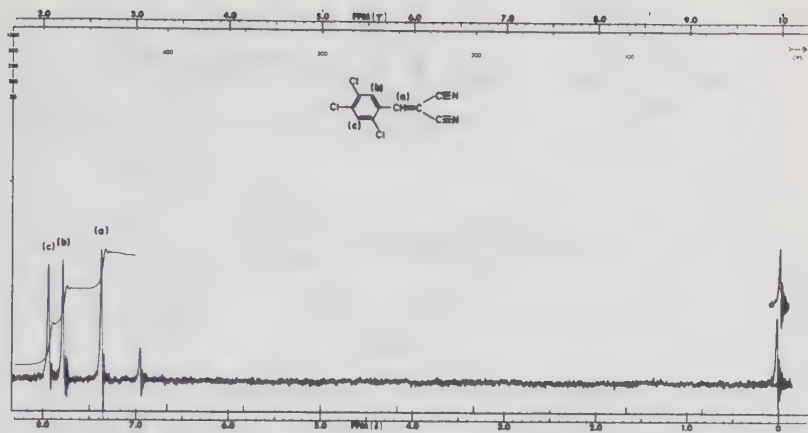
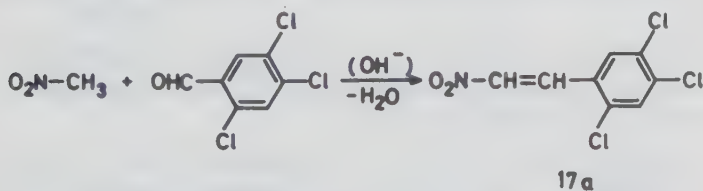


Abb. 13 NMR - Spektrum von 16c in CDCl_3

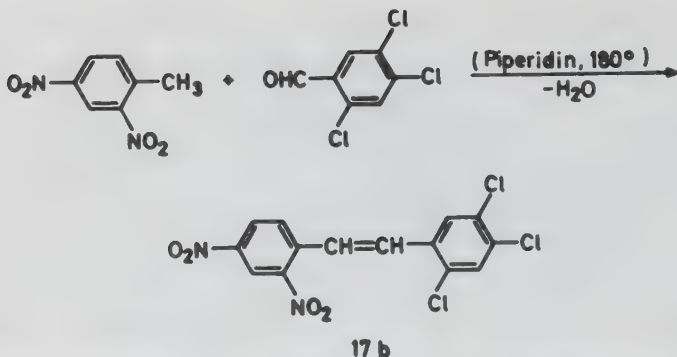
2.2.1.2. Reaktion mit aciden Nitroverbindungen

Nitromethan und 2,4-Dinitrotoluol konnten mit 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd umgesetzt werden. Die Aldolkondensation mit Nitromethan wurde in methanolischer Kalilauge bei Zimmertemperatur durchgeführt⁵⁰⁾:



2,4-Dinitrotoluol reagierte mit Trichlorbenzaldehyd beim Erhitzen äquivalenter Mengen beider Stoffe unter Zusatz von 10% Piperidin auf 180° :

50) Organicum, VEB Verlag d. Wissensch., Bln. 1964, S. 417

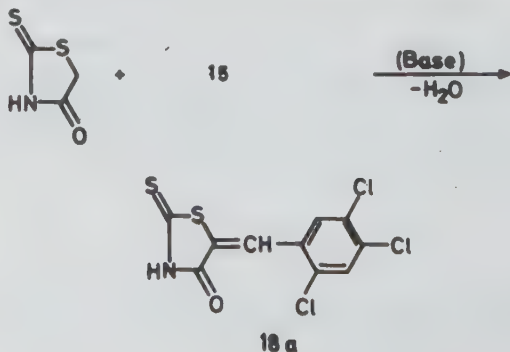


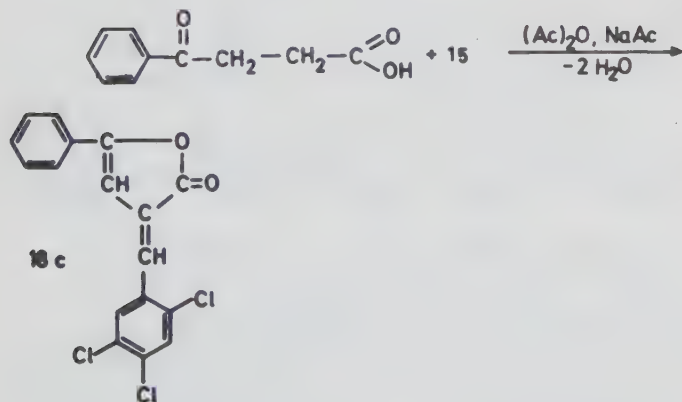
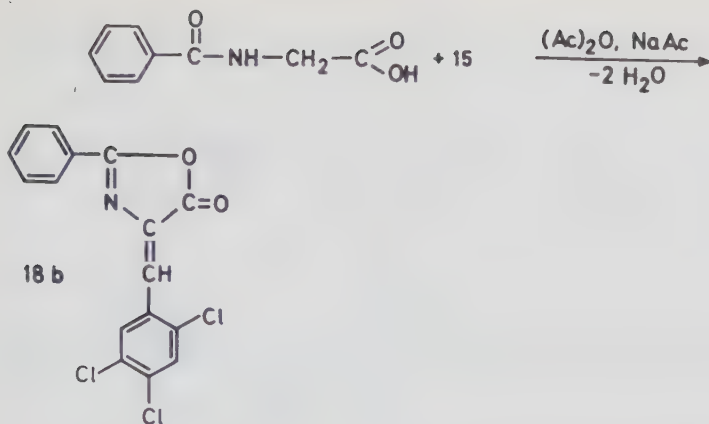
Der UV - Kurvenverlauf beider Verbindungen ist ähnlich, nur daß das Hauptmaximum bei 17b, wie nicht anders zu erwarten, bathochrom verschoben ist.

Analog verlaufen die IR - Spektren von 17a und b im Bereich zwischen 3000 cm^{-1} und 3600 cm^{-1} . Der Peak für die Nitrogruppe der Substanz 17a befindet sich bei 1570 cm^{-1} und ist für das Dinitroderivat um 40 cm^{-1} nach höheren Wellenzahlen verschoben.

2.2.1.3. Reaktion mit Rhodanin, Hippur- und β -Benzoylpropionsäure

Auch Rhodanin, Hippur- und β -Benzoylpropionsäure kondensierte ich mit 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd nach der Knoevenagel - Methode (s. Kap. 2.2.1.1.):





Die UV - Spektren dieser drei gelben, kristallinen Substanzen unterscheiden sich nur unwesentlich in ihrer Lage der Absorptionsmaxima (Abb. 14). Das Absorptionshauptmaximum des Crotonlactons 18c liegt am weitesten ins Langwellige verschoben.

Bei einem Vergleich der IR - Spektren von 18b und c konnte auch ich beobachten, daß die Lactonbande des Azlactons um 35 cm^{-1} ins Kurzwellige verschoben ist und bei 1815 cm^{-1} liegt⁵¹⁾.

51) A. Engelhardt, Dissertation, Marburg 1965

Eine Bande bei 1660 cm^{-1} läßt sich als C=C - und C=N - Valenzschwingung deuten⁵²⁾.

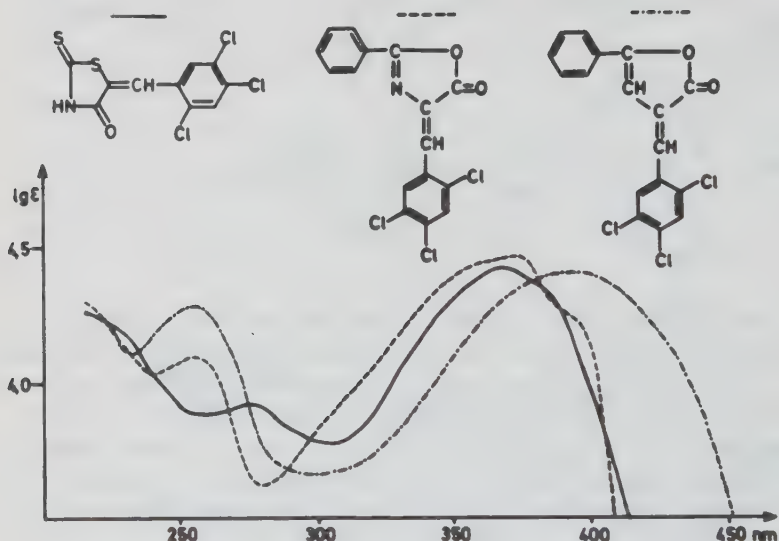
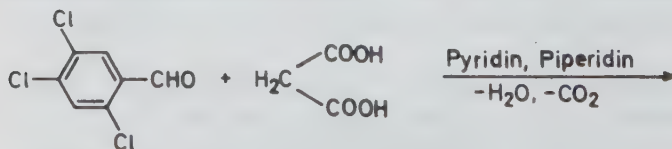


Abb. 14 UV - Spektren von 18a, b und c in Dioxan

2.2.1.4. Darstellung von 2,4,5-Trichlorzimtsäure

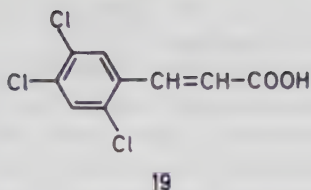
2,4,5-Trichlorzimtsäure (19) bildet sich beim Behandeln von Trichlorbenzaldehyd 15 mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid⁵³⁾. Bessere Ausbeuten können erzielt werden, wenn man 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd mit Malonsäure umsetzt⁵⁴⁾. Bei dieser Reaktion findet Kondensation und Decarboxylierung in einem Reaktionsschritt statt:



52) K. Nakanishi, Infrared Absorption Spektroskopie, Holden-Day, San Francisco; S. 24 (1962)

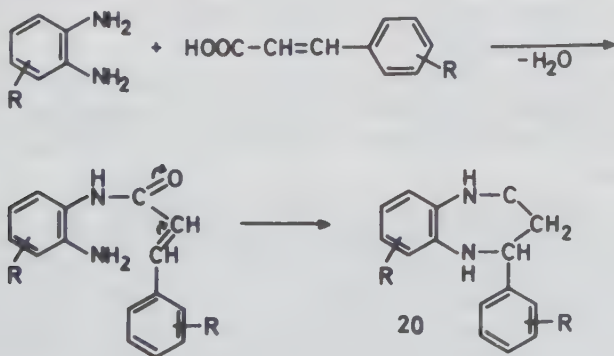
53) E. Seelig, Liebigs Ann. Chem. 237, 151

54) Organicum, VEB Verlag d. Wissenschaften, Bln. 1964, S. 422



2.2.1.4.1. Reaktion von 2,4,5-Trichlorzimtsäure mit o-Phenylendiamin

Eine Methode zur Darstellung von 1,3,4,5-Tetrahydro-4-arylbenzo-1,5-diazepin-2-onen (20) wird von den indischen Autoren S. H. Dandegaonker und G. B. Desai beschrieben⁵⁵⁾. Danach soll beim Zusammenschmelzen von o-Phenylendiaminderivaten mit Zimtsäurederivaten bei 210° - 230° im ersten Reaktionsschritt Kondensation zum Monozimtsäureamid des o-Phenylendiamins erfolgen und anschließend Addition der zweiten Aminogruppe zum Benzodiazepin 20:



Die Bedeutung von Benzodiazepinen als Sedativa und Neuroplegica ist weithin bekannt⁵⁶⁾. Am Beispiel des Adumbrans

55) S. H. Dandegaonker, G. B. Desai, J. Indian. Chem. Soc. 1, 298 (Juli 1963)

56) E. Jucker, Fortschr. d. Arzneimittelforschung, 10, 371 (1966)

(7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on)⁵⁶⁾ sei auch an dieser Stelle auf die Bedeutung von Chlor in modernen Arzneistoffen hingewiesen (s. Kap. 1.2.).

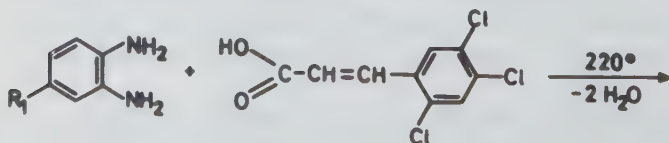
Aus diesem Grunde erschien es mir lohnenswert, auch 2,4,5-Trichlorzimtsäure mit o-Phenylendiaminderivaten nach dieser Methode umzusetzen. Es trat beim Verschmelzen dieser beiden Substanzen bei 210° zunächst heftige Reaktion, danach Farbveränderung ein. Nachdem der Reaktionsansatz erkaltet war, wurde er in Alkohol gelöst, die Lösung in Wasser gegossen und das Präzipitat auf einer Nutsche gesammelt. Nach dem Waschen des Niederschlags mit Äther und verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung konnte umkristallisiert werden. Ich erhielt kristalline Produkte von gelber, brauner und blaugrüner Farbe.

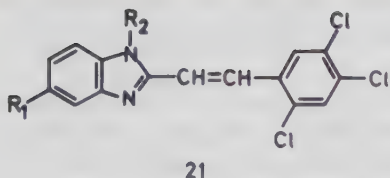
Die Hauptmaxima der UV - Spektren der neu erhaltenen Verbindungen lagen in allen Fällen zwischen 320 nm und 340 nm, was sich mit den Angaben der indischen Autoren für die von ihnen dargestellten o-Phenylendiaminderivate 20 (R = H) deckt.

Eine dünnschichtchromatographische Untersuchung der Substanzen 21a - d (s. u.) ergab zwar für jede Verbindung nur einen erkennbaren Fleck, aber die Lage der Maxima der UV - Spektren zeigt, daß einige der neu erhaltenen Verbindungen nicht völlig rein sein können.

Auffällig war nun, daß bei den von mir gefundenen Verbindungen die Elementaranalysen bis auf den Stickstoffwert nicht stimmten. Der Kohlenstoffwert lag bei allen Substanzen um etwa 2% zu hoch.

Das Massenspektrum für die aus der Umsetzung von o-Phenylendiamin mit 2,4,5-Trichlorzimtsäure erhaltene Substanz 21a zeigt für das Gesamtmolekül eine Spitze bei der Masse 322 (Abb. 15). Nach diesem Ergebnis mußte bei der Reaktion zweimalige Wasserabspaltung unter Benzimidazolbildung und Erhaltung der olefinischen Doppelbindung stattgefunden haben.





- 21 a $R_1 = H$ $R_2 = H$
 b $R_1 = CH_3$ $R_2 = H$
 c $R_1 = Cl$ $R_2 = H$
 d $R_1 = NO_2$ $R_2 = H$
 e $R_1 = H$ $R_2 = CH_3CO$

Die Elementaranalysen stimmen mit der Formulierung 21 sehr gut überein.

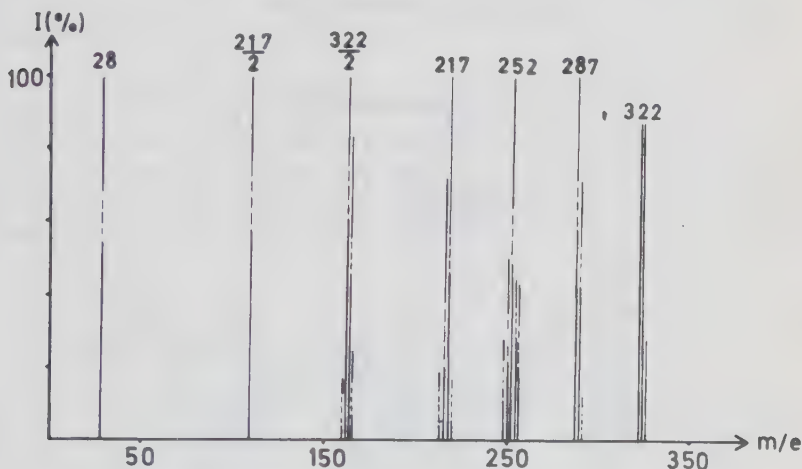


Abb. 15 Massenspektrum von 21a

Auch W. Ried und G. Urlass⁵⁷⁾ hatten gezeigt, daß durch Zusammenschmelzen von o-Phenylendiamin und Zimtsäure 2-Styryl-benzimidazol entsteht. Deshalb versuchte ich, nach der Vorschrift der indischen Autoren und mit den gleichen Ausgangssubstanzen einige der von ihnen beschriebenen 1,5-Benzodiazepine darzustellen. Z. B. erhielt ich bei der Umsetzung von 3-Hydroxy-zimtsäure mit o-Phenylendiamin aus 50 prozentigem Alkohol weiße Nadeln, die bei 130° schmolzen. Nach den Angaben von Dandegaonker und Desai sollten aber aus Äthanol rötliche Globulis ausfallen, die bei 169° - 170° schmelzen. Die

57) W. Ried, G. Urlass, Chem. Ber. 86, 1101 (1953)

Ergebnisse der Elementaranalysen und des Massenspektrums waren beweisend, daß ich auch hier das 2-Styryl-benzimidazol-derivat erhalten hatte.

Als weiterer Beweis für das Vorliegen von Benzimidazol-derivaten wurden die UV - Spektren von 21a, 2-(3'-Hydroxy)-styryl-benzimidazol (22)⁵⁵⁾ und 1-Hydroxy-5-chlor-6-nitro-benzotriazol (23)⁵⁸⁾ verglichen (Abb. 16).

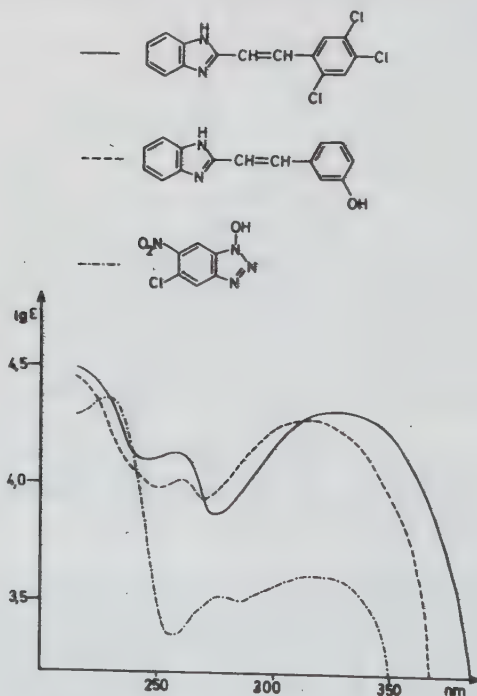


Abb. 16 UV - Spektren von 21a, 22 und 23 in Methanol

Anhand des Kurvenverlaufs und der Lage der Absorptions-hauptmaxima kann die konstitutionelle Ähnlichkeit dieser drei Verbindungen sehr gut erkannt werden.

58) S. S. Joshi, S. P. Gupta, J. Indian. chem. Soc. **35** (9), 681 (1958)

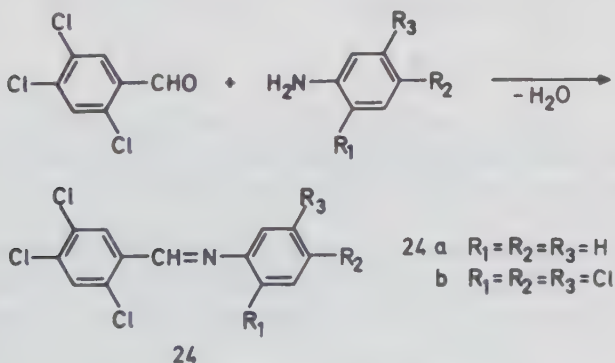
Offen bleibt die Frage, ob sich aus o-Phenylendiamin und arylsubstituierter Zimtsäure nun tatsächlich auch 4-Arylbenzo-1,5-diazepine 20 darstellen lassen und wie die indischen Autoren zu den von ihnen angegebenen Ergebnissen kamen. Mit aliphatischen Resten am C₄ - Atom sind 1,5-Benzodiazepine dieser Konstitution schon längere Zeit bekannt^{57, 59)}.

2.2.2. Umsetzung von 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd mit Aminen

Auch bei der Umsetzung mit Aminen zeigt 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd, wie bereits erwähnt, etwa die gleiche Reaktionsfähigkeit wie Benzaldehyd.

2.2.2.1. Bildung von Anilinderivaten

Beim Zusammenfügen warmer äthanolischer Lösungen von äquimolaren Mengen Trichlorbenzaldehyd 15 und Anilin oder -derivaten fallen kurze Zeit später die entsprechenden Schiff'schen Basen 24 aus:



Die UV - Spektren der Verbindungen 24a und b sind identisch und weisen zwei Absorptionsmaxima bei 270 nm und 335 nm auf (Dioxan). Der Kurvenverlauf des UV - Spektrums von Benzalanilin ist ebenfalls gleich, aber die Absorptionsmaxima sind in Äthanol hypsochrom verschoben ($\lambda_{\text{max.}}$: 262nm und 322 nm)⁶⁰⁾.

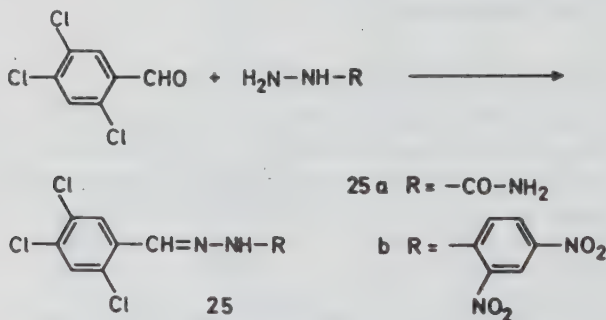
59) G. B. Bachmann, L. V. Heisey, J. Amer. chem. Soc. 71, 1985 (1949)

60) L. Láng, Absorption Spectra in the ultraviolet and visible Region, Akadémiai Kiadó, Budapest 1966, S. 116

Eine Absorptionsbande bei 3095 cm^{-1} im IR muß in beiden Fällen einer CH - Valenzschwingung zugeordnet werden und je eine Bande bei 1620 cm^{-1} (24a) und 1630 cm^{-1} (24b) rührt von C=N - Valenzschwingungen her.

2.2.2.2. Darstellung von Hydrazonen

Nach der allgemeinen Arbeitsmethode zur Darstellung von Semicarbazonen und Dinitrophenylhydrazonen⁶¹⁾ wurde Trichlorbenzaldehyd 15 mit Semicarbazid und 2,4-Dinitrophenylhydrazin umgesetzt.



Der 2,4-Dinitrophenylrest von 25b bewirkt eine starke bathochrome Verschiebung der Absorptionshauptbande des UV - Spektrums gegenüber 25a. Die Hauptmaxima liegen für 25a bei 300 nm und für 25b bei 380 nm (Dioxan).

Im IR weist 25a bei $1745/1710\text{ cm}^{-1}$ eine kräftige Doppelbande auf, die man als Amid I - Bande der Verbindung betrachten kann. Ein Vergleich zum Benzaldehydsemicarbazon, das zwei Absorptionen bei 1688 cm^{-1} und 1640 cm^{-1} hat⁶²⁾, zeigt, daß der 2,4,5-Trichlorphenylrest eine Verschiebung dieser Absorptionen zu höheren Frequenzen bewirkt.

2.2.2.3. Umsetzung mit Hydroxylamin

Aromatische Aldehyde bilden mit Phenylhydroxylamin in alko-

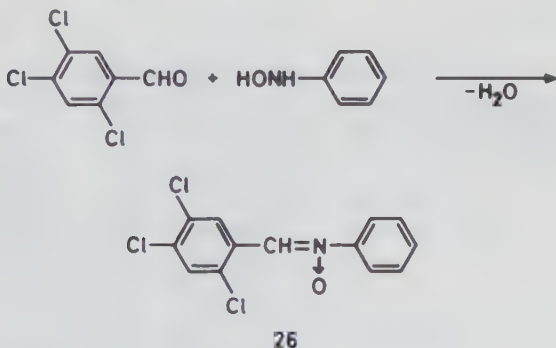
61) Organicum, VEB Verlag d. Wissensch., Bln. 1964, S. 584

62) Eigene Messung

holischer Lösung bei Zimmertemperatur⁶³⁾ oder in Benzol beim Erhitzen am Wasserabscheider⁶⁴⁾ Nitrone (26).

Verbindungen mit der Nitrosogruppe wurden in den letzten Jahren durch neue Arzneistoffe wie Librium (7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-N-oxid)⁶⁵⁾ recht aktuell.

Ich setzte 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd mit Phenylhydroxylamin unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen um und erhielt das entsprechende N-Oxid (26) als gelbe, lichtempfindliche Kristalle:



Im UV - Bereich liegt das Absorptionshauptmaximum von 26 bei 325 nm (Methanol). Die Absorptionskurve dieser Verbindung ist der von 24a ähnlich; es tritt jedoch hier bei 448 nm ein zusätzliches Maximum auf.

Das IR - Spektrum zeigt für 26 eine OH - Valenzschwingungsbande bei 3100 cm^{-1} und drei für Nitrone charakteristische Banden bei 1555 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}$), 1190 cm^{-1} ($\text{N}\rightarrow\text{O}$) und 910 cm^{-1} ($\text{N}\rightarrow\text{O}$)⁶⁶⁾.

63) E. Boyland, R. Nery, J. chem. Soc. (London), 3141 (1963)

64) W. Seemann, Dissertation, Berlin 1966

65) H. Auterhoff, Lehrb. d. Pharmaz. Chemie, Stuttgart 1962, S. 262

66) J. Hamer, A. Macaluso, Chem. Rev. 64, 473 (1964)

2.2.3. Pharmakologische Testergebnisse

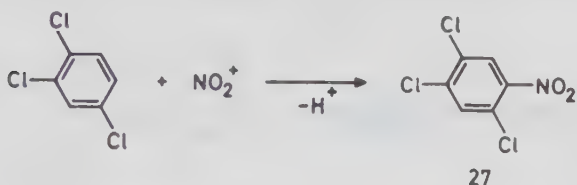
Die aus diesem Abschnitt in Zusammenarbeit mit Pharmakologen der Firma E. Merck ausgesuchten Substanzen erwiesen sich bei den durchgeführten pharmakologischen Testversuchen wieder als nur gering oder nicht wirksam. Tabelle 5 enthält eine Zusammenstellung der Testergebnisse.

Ver- bindung	insekticid	repellent	akaricid u. ovicid	nematocid	fungicid	herbicid
16b	ohne besonderes Interesse	ohne besonderes Interesse	ohne Interesse	ohne besonderes Interesse	ohne Interesse	wachstums- hemmend an Bohne
18a	"	"	"	"	gegen- über Ventu- ria schwach sporen- wirksam	ohne be- sonderes Interesse
24a	"	"	"	"	ohne In- teresse	"
25b	"	"	"	"	"	"
18a	führte im ZNS - Screening bei Mäusen ab 300 mg/kg per Os (=LD 33) zu vermehrtem Speichelfluß und Krämpfen. In Kreislaufversuchen am narkotisierten Fund waren Dosen bis 5, 0 mg/kg i. v. wirkungslos.					
18c	zeigte weder im ZNS - Screening bei Mäusen (1 g/kg per Os) noch in Kreislaufversuchen an Ratten und Hunden (0, 1 - 10 mg/kg i. v.) eine erkennbare Wirkung.					
25a	1. zeigte weder im ZNS - Screening bei Mäusen (1 g/kg per Os) noch in Kreislaufversuchen an narkotisierten Hunden (0, 1 - 10 mg/kg i. v.) eine erkennbare Wirkung. 2. war, abgesehen von einer schwachen bakteriostatischen Wirkung gegenüber den eingesetzten gramnegativen Testbakterien (Coli-, Pyocyanus- und Proteusbakterien), in den durchgeführten in Vitro Screeningversuchen gegenüber allen Testkeimen unwirksam. 3. als oral bei der Maus gering toxische Substanz wurde gegen das Influenza Virus "A₂ - Japan" und den neurotrophen Herpes simplex Stamm "Wal" im Mäusestest mit 0, 1 g/kg geprüft. Das Präparat war in beiden Infektionsmodellen unwirksam.					

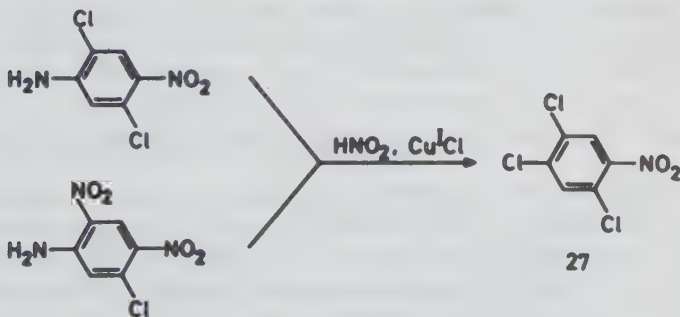
Tab. 5

2.3. Darstellung von 2,4,5-Trichlornitrobenzol und Reduktion zum 2,4,5-Trichloranilin

Durch Nitrierung von 1,2,4-Trichlorbenzol gewann C. Lesimple schon 1866 2,4,5-Trichlor-1-nitro-benzol (27)⁶⁷⁾.



A. F. Holleman und F. E. van Haeften stellten ein identisches Produkt durch Behandeln von in salzsaurer Lösung diazotiertem 2,5-Dichlor-4-nitro-anilin mit Kupfer-(I)-chloridlösung dar⁶⁸⁾. 5-Chlor-2,4-dinitroanilin soll nach den Angaben von H. H. Hodgson⁶⁹⁾ nach der gleichen Methode durch Austausch einer Nitrogruppe gegen Chlor und Sandmeyer - Reaktion⁷⁰⁾ 2,4,5-Trichlornitrobenzol (27) geben:



Die Konstitution dieser Verbindung dürfte daher als gesichert gelten.

Eine sehr gute Ausbeute an reinem 2,4,5-Trichlor-1-nitrobenzol erhält man beim Behandeln von 1,2,4-Trichlorbenzol mit

67) C. Lesimple, Liebigs Ann. Chem. 137, 123 (1866)

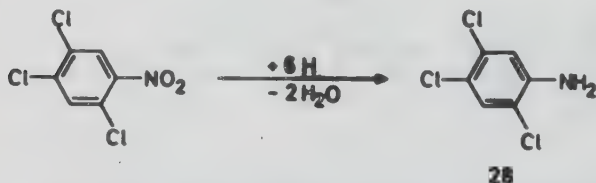
68) A. F. Holleman, F. E. van Haeften, Recueil Trav. chim. Pays - Bas 40, 71

69) H. H. Hodgson, C. 1927 I, 1431

70) T. Sandmeyer, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 1492 (1885)

Salpeter - Schwefelsäure⁷¹⁾. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol bilden sich lange, blaßgelbe Nadeln, die bei 58° schmelzen.

2,4,5-Trichlornitrobenzol (27) läßt sich auf verschiedene Weise zum 2,4,5-Trichloranilin (28) reduzieren.



Bereits C. Lesimple reduzierte Trichlornitrobenzol mit Zinn und Salzsäure. Er erhielt aber nur ein unreines Produkt von unangenehmem Geruch.

Als allgemeines Reduktionsverfahren für Polychlornitrobenzole zum entsprechenden Anilinderivat hat sich die Methode von H. H. Hodgson und A. Kershaw mittels Eisen und Eisessig gut bewährt⁷²⁾. Nach den Angaben von F. H. Tech⁷¹⁾ macht man das Reaktionsgemisch nach beendeter Reduktion alkalisch, treibt das 2,4,5-Trichloranilin mit Wasserdampf über und kristallisiert es aus Petroläther um. Ich erhielt das 2,4,5-Trichloranilin nach dieser Methode in etwa 50 prozentiger Ausbeute.

F. H. Tech fand, daß bei der katalytischen Hydrierung von Trichlornitrobenzol 27 mit Raney Nickel unter Druck die Ausbeute an reinem Trichloranilin 28 praktisch quantitativ ist. Ich erhielt unter diesen Reaktionsbedingungen nur etwa 50% reinen Trichloranilins.

Das UV - Spektrum von 28 weist in Dioxan zwei Absorptionsmaxima bei 250 nm und 313 nm auf.

Im NMR - Spektrum dieser Verbindung erscheinen die Protonen der Aminogruppe (a) bei 4,0 ppm als breites Singulett. Zwei Singulettts bei 6,78 ppm (c) und 7,30 ppm (b) geben das

71) F. H. Tech, Dissertation, Freiburg i. Br. 1961

72) H. H. Hodgson, A. Kershaw, J. chem. Soc. (London), 2921 (1929)

C₃ - (b) und C₅ - Proton (c) des Aromaten wieder (Abb. 17).

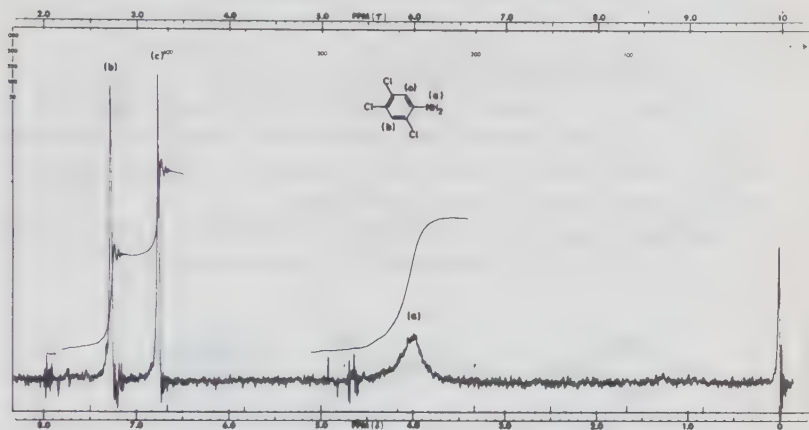


Abb. 17 NMR - Spektrum von 2,4,5-Trichloranilin in CCl₄

Bemerkenswert ist, daß die Aminogruppe von p - Chloranilin im Kernresonanzspektrum bei 3,60 ppm als scharfes Singulett abgebildet wird⁷³⁾ und die des Anilins ebenfalls als scharfes Singulett bei 3,22 ppm auftritt⁷⁴⁾.

2.3.1. Umsetzungen mit 2,4,5-Trichloranilin

2,4,5-Trichloranilin wirkt im menschlichen und tierischen Organismus stark toxisch. Es sind deshalb verschiedene Synthesversuche unternommen worden, um auf seiner Grundlage unter pharmakologischem Aspekt zu Umwandlungsprodukten zu gelangen. Von guten Erfolgen in dieser Richtung berichtet eine Arbeit aus dem Jahre 1961⁷¹⁾, in der die Umsetzung des 2,4,5-Trichloranilins mit Phosgen beschrieben wird. Es lassen sich auf diesem Wege Trichlorphenylharnstoffderivate und Trichlorphenylisocyanat und dessen Folgeprodukte gewinnen. Bei Testversuchen auf bakteriostatische und fungistatische Wirkung erwiesen sich eine Reihe solcher neuen Verbindungen als wirksam.

73) NMR - Spectra - Catalog, Varian associates 1962, Nr. 123

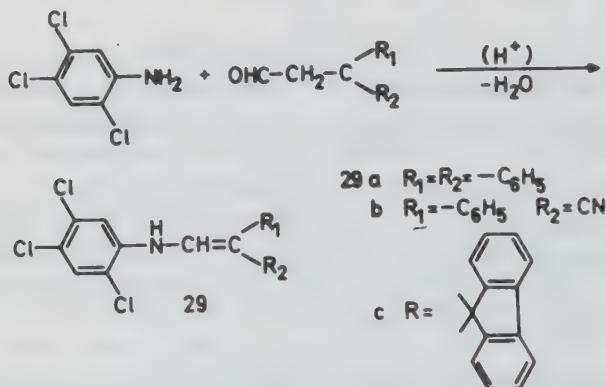
74) Eigene Messung

Im Rahmen meiner Untersuchungen setzte ich 2,4,5-Trichloranilin mit substituierten Acetaldehyden um.

2.3.1.1. Darstellung von Enaminen

Wie von B. S. Nagar⁷⁵⁾ beschrieben wurde, lassen sich Enamine u. a. durch Kochen von äquimolaren Mengen aktivierten Arylacetaldehyds mit Aminen am Wasserabscheider in Gegenwart katalytischer Mengen Säure darstellen.

Die Umsetzung von 2,4,5-Trichloranilin mit diesen Aldehyden gelang in Toluol mit Ameisensäure als Katalysator⁷⁶⁾:



Es wurden die UV - Spektren von 29b und 29c mit denen der entsprechenden Anilinderivate⁷⁵⁾ verglichen. Dabei zeigte der Kurvenverlauf und die Lage der Absorptionsmaxima der Trichloranilinverbindungen völlige Übereinstimmung mit denen der Anilinverbindungen (29b in Methanol: λ_{max} . 333 nm; 29c in Dioxan: λ_{max} . 244, 296 und 328 nm). Es kann daher kein Zweifel bestehen, daß auch 2,4,5-Trichloranilin mit Arylacetaldehyden Enamine und nicht Schiff'sche Basen bildet.

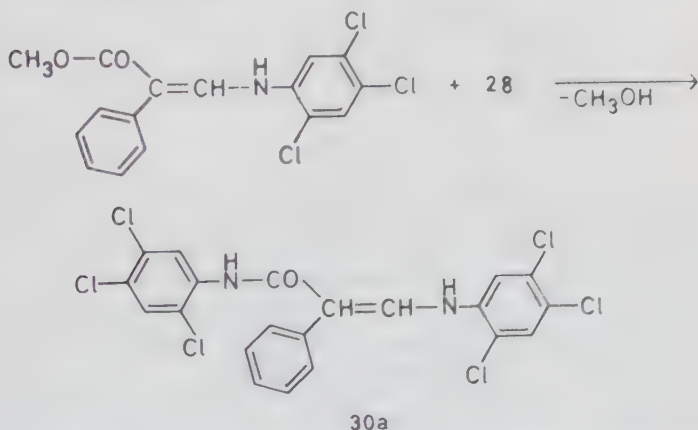
Die IR - Spektren von 29a, b und c enthalten alle bei 3400 cm^{-1} eine scharfe NH - Bande und um 1650 cm^{-1} eine C=C - Valenzschwingungsbande. Verbindung 29b enthält als einzige

75) B. S. Nagar, Dissertation, Marburg 1963

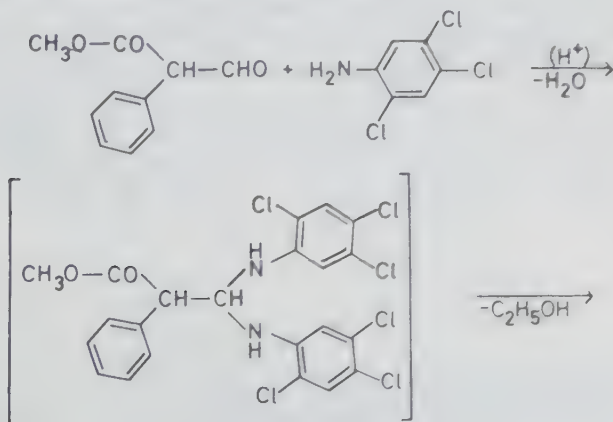
76) Organicum, VEB Verlag d. Wissenschaften, Bln. 1964, S. 354

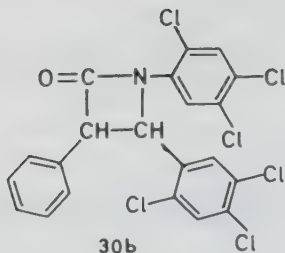
Ausnahme zu der Reihe der von mir dargestellten Nitrile mit 2,4,5-Trichlorphenylgruppierung (s. A. 12, 23 und 29) eine kräftige Nitrilbande bei 2205 cm^{-1} .

Bei der Umsetzung von Phenyl-carbomethoxy-acetaldehyd mit Trichloranilin 28 trat neben der Amidbildung (29) noch Amino-lyse des Esters ein:



Zu einer Verbindung mit der gleichen Summenformel wie 30a gelangte man auch, wenn man annähme, daß Phenyl-carbomethoxy-acetaldehyd und 28 ein Aminol bilden, aus dem unter Abspaltung des β -Lactams 30b entsteht:





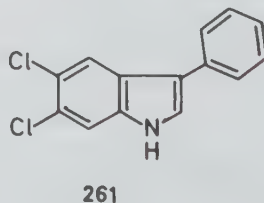
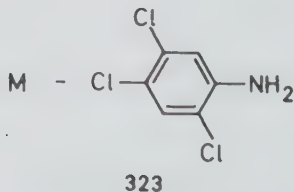
Nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen ist die Bildung des β -Lactams 30b aber auszuschließen. Die Verbindung ließ sich weder alkalisch noch sauer hydrolysieren. Auch eine reduktive Spaltung dieser Substanz war nicht möglich⁷⁷⁾.

Die Absorptionsmaxima des UV - Spektrums von 30a liegen gegenüber den oben beschriebenen Enaminen bathochrom verschoben (λ_{max} . 273, 310 und 345 nm in Dioxan).

Im IR befindet sich bei 3390 cm^{-1} eine deutliche NH - Bande, bei 1670 cm^{-1} tritt die Amid I - Bande, bei 1625 cm^{-1} eine C=C - Valenzschwingungsbande und bei 1570 cm^{-1} die Amid II - Bande auf⁷⁸⁾.

Das Massenspektrum von 30a zeigt eine Spitze für das Gesamt-molekül bei der Masse 518, dem Molekulargewicht, das man für diese Substanz erwarten mußte (Abb. 18).

Die Bruchstücke bei den Massenzahlen 323, 261 und 195 wurden wie folgt gedeutet:



77) Houben - Weyl, XI / 2, 528 (1959)

78) W. Otting, Spekt. Zuordnungstafel der IR - Absorptionsbanden, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1963

und

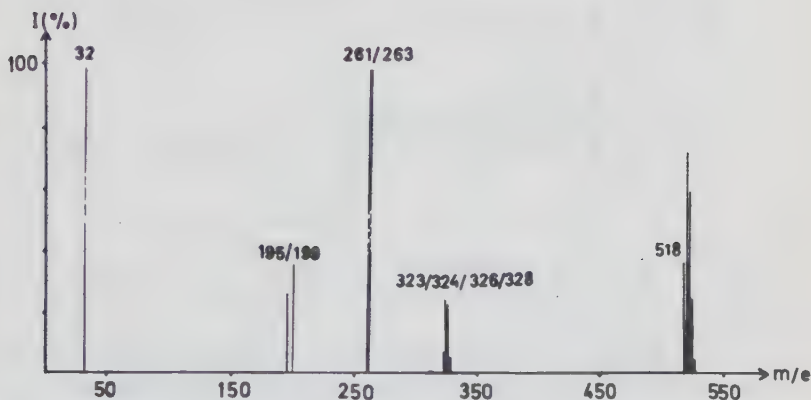
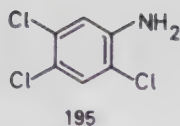
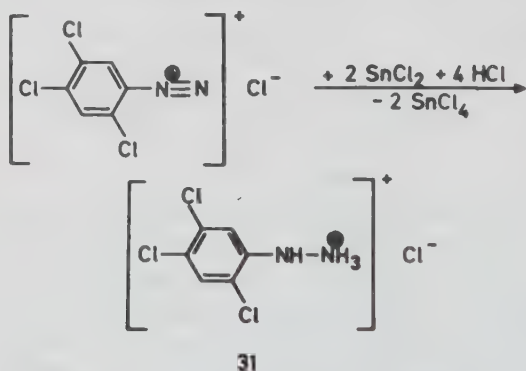


Abb. 18 Massenspektrum von 3Ca

Die Informationen des NMR - Spektrums (in deuteriertem Pyridin) sprechen ebenfalls für die Bildung der Verbindung 3Oa. Bei 7,50 ppm befindet sich ein Signal für die fünf Protonen des Phenylrestes und das Proton der CH - Gruppe des Enamins. Zwei Signale bei 7,75 ppm und 8,85 ppm geben jeweils die beiden Protonen der 2,4,5-Trichlorphenylrestewieder. Die beiden Protonen der NH - Gruppen erscheinen in diesem Spektrum nicht.

2.3.2. Bildung von 2,4,5-Trichlorphenylhydrazin

F. D. Chattaway und Mitarbeiter⁷⁹⁾ erhielten 2,4,5-Trichlorphenylhydrazin (31) durch Reduktion von 2,4,5-Trichlorbenzoldiazoniumchlorid mit Zinn-(II)-chlorid und Salzsäure.



Nach einem anderen Verfahren⁸⁰⁾ wird das Diazoniumsalz mit Natriumsulfit reduziert.

Die erstgenannte Methode lieferte etwa 40% reinen 2,4,5-Trichlorphenylhydrazin-hydrochlorids als weiße Kristalle.

Das Hydrochlorid wurde zur Darstellung von Hydrazonen verwendet.

2.3.2.1. Darstellung von Trichlorphenylhydrazonen

Die hier beschriebenen 2,4,5-Trichlorphenylhydrazone (32) ließen sich allgemein durch kurzes Rückflußkochen des 2,4,5-Trichlorphenylhydrazinhydrochlorids mit der Carbonylverbindung in äthanolischer Lösung - eventuell unter Zusatz katalytischer Mengen konzentrierter Schwefelsäure - darstellen.

79) F. D. Chattaway, Th. Deighton, A. Adair, J. chem. Soc. (London) 140, 1925 (1931)

80) G. Bandel, E. Paszthory, Ger. 1 180 375; C. A. 62, 3976e (1965)

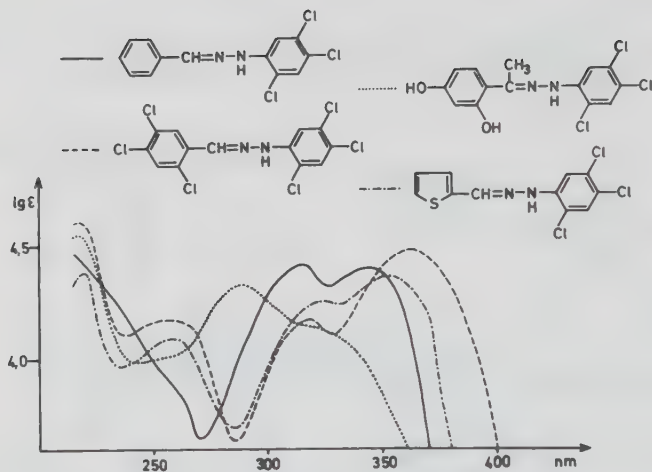


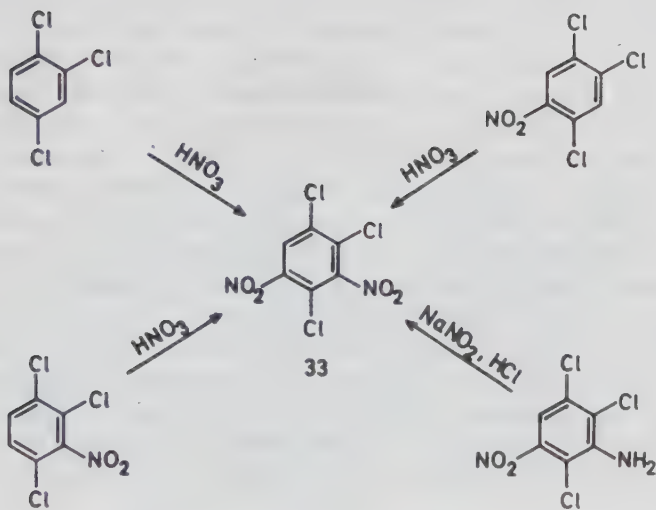
Abb. 19 UV - Spektren von 32a, e, g (Methanol) und d (Dioxan)

2.4. Darstellung von 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol

Bei mehrstündigem Rückflußkochen von 2,4,5-Trichlor-1-nitrobenzol mit einem Gemisch von rauchender Salpetersäure und konzentrierter Schwefelsäure erhält man in fast quantitativer Ausbeute 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol (33)⁷¹⁾.

Seine Konstitution wurde von E. J. E. Hüffer aufgeklärt⁸¹⁾. Er erhielt beim Behandeln von 1,2,4-Trichlorbenzol, 2,3,6-Trichlor-1-nitrobenzol und 2,4,5-Trichlor-1-nitrobenzol mit siedender Salpeter - Schwefelsäure und bei der Umsetzung von diazotiertem 2,5,6-Trichlor-3-nitroanilin mit Natriumnitrit identische Produkte (hellgelbe Nadeln aus Äthanol):

81) E. J. E. Hüffer, Recueil Trav. chim. Pays - Bas 40, 452 (1921)



Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung weist ein Singulett bei 8,02 ppm auf und stimmt somit mit der angegebenen Struktur überein (Abb. 20).

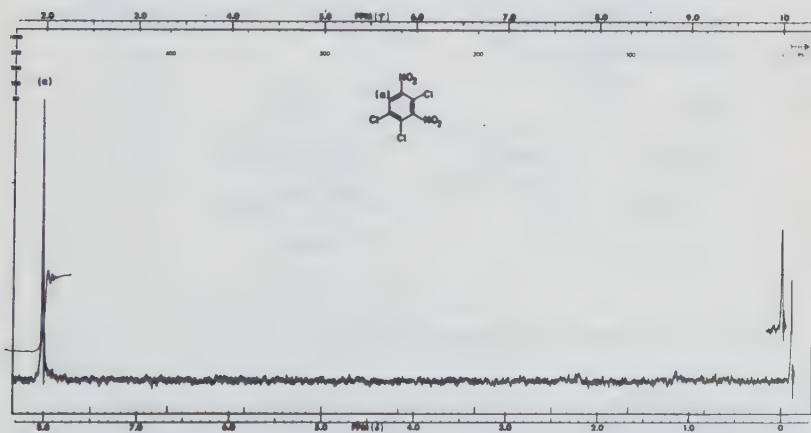


Abb. 20 NMR - Spektrum von 33 in CCl_4

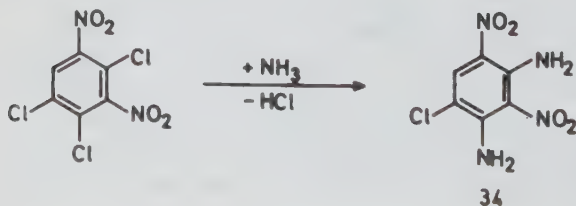
2.4.1. Reaktion mit Aminen

Über die aktivierende Kraft von aromatischen Nitrogruppen auf o - und p - ständige Halogene berichten als erste A. F. Holleman und Mitarbeiter⁸²⁾. Sie vergleichen die Reaktivität von Mono-, Di- und Trinitrohalogenbenzolen gegenüber nucleophilen Stoffen. Nach ihren Beobachtungen ist in 2,4-Dinitrohalogenbenzolen das Halogen durch die beiden Nitrogruppen bereits so stark aktiviert, daß sie in alkoholischer Lösung bei kurzem Rückflußkochen mit Hydrazinhydrat bis zu 85% 2,4-Dinitrophenylhydrazin bilden⁸³⁾. Pikrylchlorid bildet die entsprechende Hydrazinverbindung schon beim Vereinigen der eiskalten Lösungen der beiden Reaktionspartner⁸⁴⁾.

Während die o - und p - ständigen Halogene im 2,4,5-Trichlor-1-nitrobenzol nur schwach aktiviert sind und ein Austausch dieser Halogene gegen nucleophile Reagenzien auch in der Wärme nur langsam erfolgt⁶⁸⁾, reagiert 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol mit diesen recht schnell und bereits in der Kälte.

2.4.1.1. Umsetzung mit Ammoniak

Behandelt man 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol in der Kälte mit ammoniakalischem Alkohol, so erhält man in guter Ausbeute 1,3-Dinitro-2,4-diamino-5-chlorbenzol (34) als hochschmelzende, orangene Kristalle⁸¹⁾.



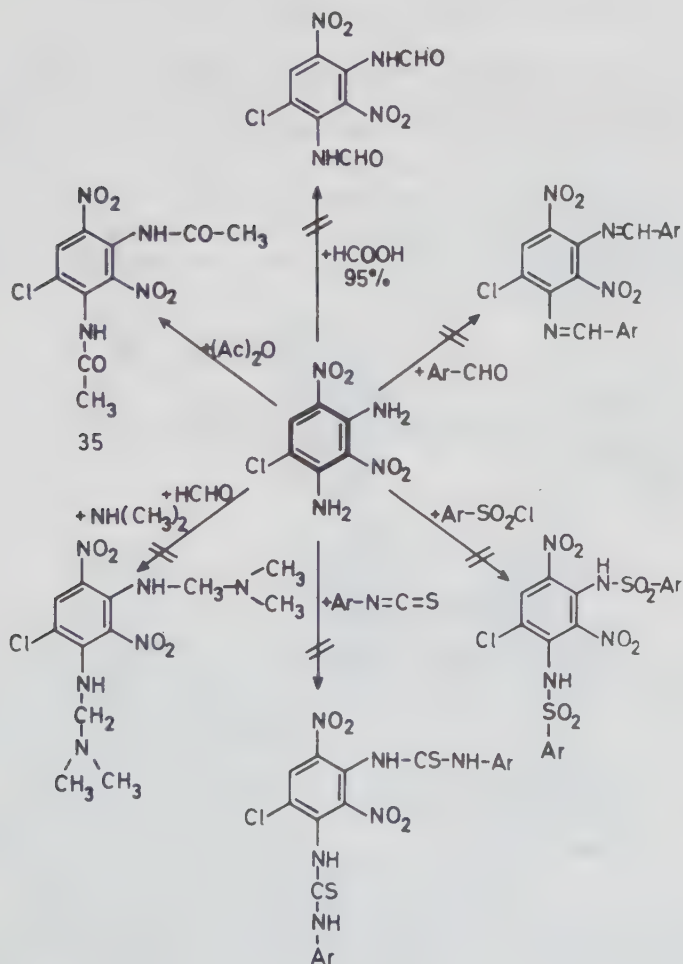
In der Literatur wurde bisher kaum etwas über Umsetzungen

82) A. F. Holleman u. Mitarb., *Recueil Trav. chim. Pays - Bas* 35, 1 (1915)

83) A. Purgotti, *Gazz. chim. Ital.* 24 (I), 554 (1894)

84) W. Borsche, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 54, 1287 (1921)

mit dieser Verbindung bekannt. Ich unternahm daher verschiedene Versuche, um zu Derivaten zu gelangen (Tab. 6).

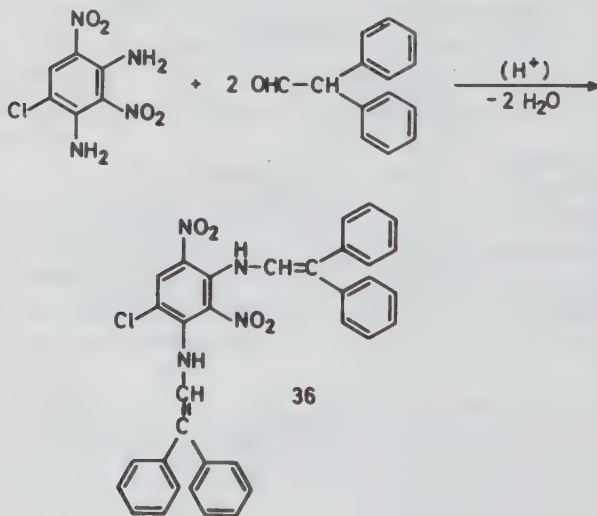


TAB. 6

Wie Tabelle 6 zeigt, gelang bei diesen Umsetzungen ledig-

lich die Acetylierung zum Diacetylderivat 35, einer farblosen, kristallinen Verbindung. Ihr UV -Spektrum ist identisch mit dem der Ausgangssubstanz ($\lambda_{\text{max.}}$: 250, 297, 345 und 425 nm in Dioxan). Die Carbonylgruppen von 35 erscheinen im IR bei 1740 cm^{-1} .

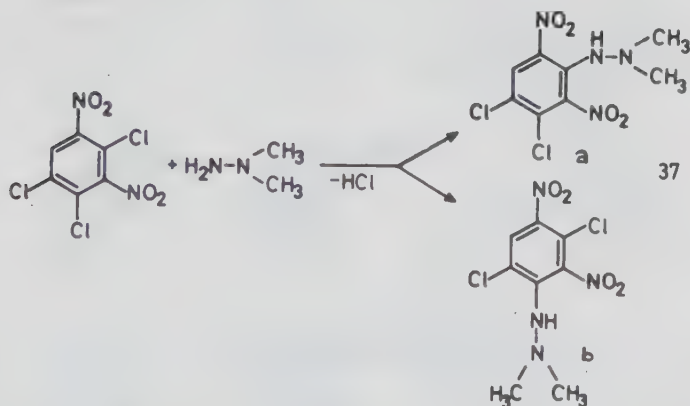
Bei der Umsetzung von 1,3-Dinitro-2,4-diamino-5-chlorbenzol mit Diphenylacetaldehyd in Toluol mit katalytischen Mengen konzentrierter Schwefelsäure am Wasserabscheider konnte ich nach zehnstündiger Reaktion ein dunkelrotes Pulver isolieren. Trotz mehrmaligen Umkristallisierens aus Äthanol war es aber nicht möglich, ein analysenreines Produkt zu erhalten. Nach der Elementaranalyse kann man darauf schließen, daß Umsetzung zum Bis-enamin 36 stattgefunden hat:



2.4.1.2. Umsetzung mit N,N-Dimethylhydrazin

Auch mit N,N-Dimethylhydrazin reagiert 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol beim Erwärmen in äthanolischer Lösung.

Erstaunlicherweise findet hier aber nur Umsetzung im Molverhältnis 1 : 1 und nicht, wie zu erwarten, 1 : 2 statt. Auch nach mehrstündigem Kochen am Rückflußkühler konnte ich jeweils nur das Monosubstitutionsprodukt 37 erhalten.



Eine Entscheidung darüber, ob bei dieser Umsetzung das C₂ - (37a) oder C₄ - Chloratom (37b) ausgetauscht wurde, konnte nicht getroffen werden, da bei der Reaktion drei Effekte wirksam werden können^{85, 86)}:

1. der Einfluß der elektronenziehenden Nitrogruppen,
2. der Einfluß der beiden am Ring verbleibenden Chloratome als Elektronenlieferanten und
3. der sterische Einfluß der Substituenten.

Durch das Kernresonanzspektrum finden die Ergebnisse des Massenspektrums und der Elementaranalysen für 37 ihre Bestätigung. Ein Singulett bei 2,56 ppm kann den beiden Methylgruppen zugeordnet werden; das Arylproton erscheint bei 8,26 ppm als scharfes Signal und das Proton des substituierten Hydra-

85) Houben - Weyl, V / 4, 704 (1960)

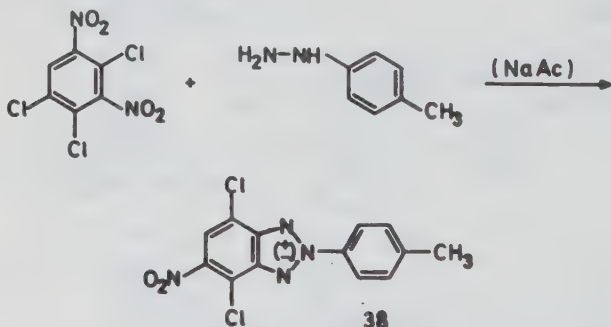
86) R. Huisgen, J. Sauer, Angew. Chem. 72 (9), 294 (1960)

zinrestes tritt als breites Singulett bei 8,48 ppm in Erscheinung (Tetrachlorkohlenstoff).

Erwähnenswert ist noch, daß die Umsetzung von 37 mit ammoniakalischem Alkohol und mit Hydrazinhydrat in alkoholischer Lösung jeweils das Ausgangsprodukt quantitativ zurücklieferte.

2.4.1.3. Umsetzung mit Hydrazin

Bei der Umsetzung von 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol mit p-Tolylhydrazinhydrochlorid und Natriumacetat in Alkohol wird über die Hydrazoverbindung 4,7-Dichlor-6-nitro-2-(p-tolyl)-1,2,3-benzotriazol (38) gebildet⁵⁸⁾:



Zu einem analogen Ergebnis gelangt man auch bei der Umsetzung von Dinitrotrichlorbenzol 33 mit Phenylhydrazin⁸⁷⁾.

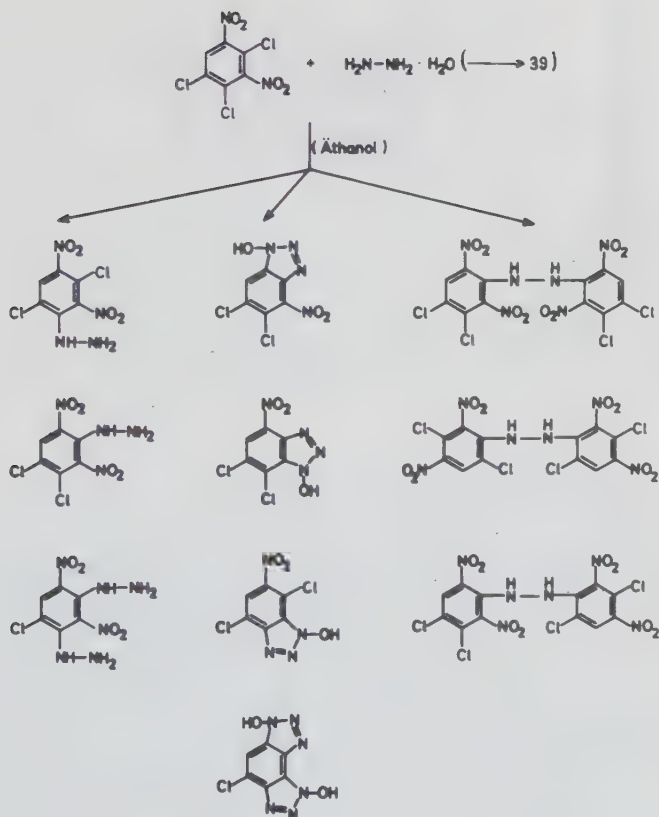
Interessant war nun festzustellen, was bei der Umsetzung von 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol mit Hydrazinhydrat in alkoholischer Lösung entsteht. Wie das Formelschema (Tab. 7) zeigt, sind verschiedene Möglichkeiten der Reaktion des 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzols mit Hydrazinhydrat denkbar. Es ist anzunehmen, daß Phenylhydrazin-, Benzotriazol- und Hydrazobenzolderivate nebeneinander entstehen werden; dafür sprechen vergleichbare Umsetzungen an anderen Nitro-halogenbenzol - Ierivaten^{87, 88, 89, 90)}.

87) W. Walter, Dissertation, Freiburg i. Br. 1889

88) S. S. Joshi, S. P. Gupta, J. Indian. chem. Soc. 29, 46 (1952)

89) E. Fischer, Liebigs Ann. Chem. 190, 132

90) A. Werrer, E. Stiasny, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 3266 (1899)



Tab. 7

Ein Mol 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol setzte sich mit fünf Mol Hydrazinhydrat in äthanolischer Lösung bei genau 75° zu einem dunkelbraunen, schmierigen Öl um, von dem ich ein Gaschromatogramm anfertigte (Abb. 21).

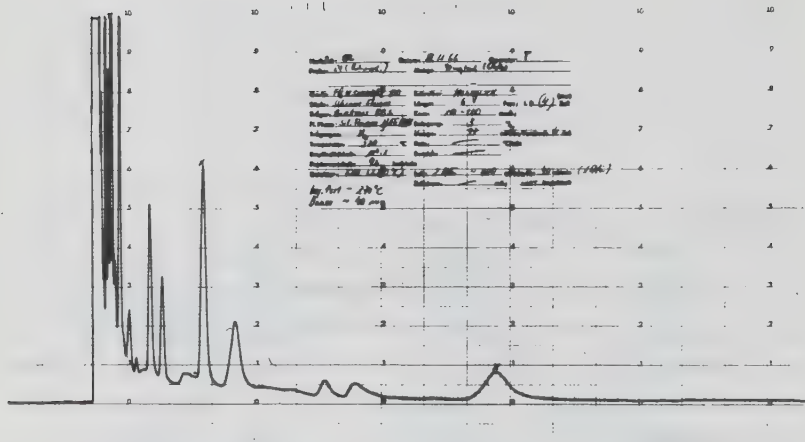
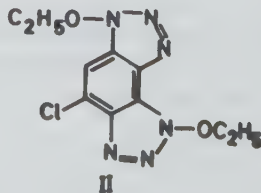
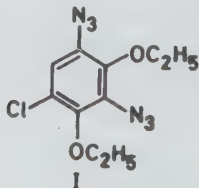


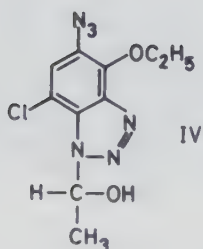
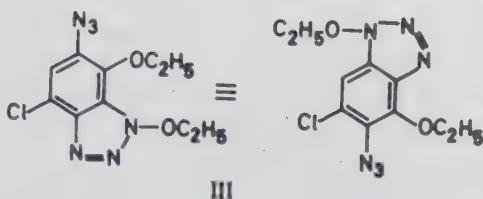
Abb. 21 Gaschromatogramm von 39

Das Gaschromatogramm zeigte, daß hier eine Vielzahl von Reaktionsprodukten entstanden war.

Es gelang mir, durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol und mit Hilfe der Säulenchromatographie zwei reine, kristalline Verbindungen aus diesem Reaktionsgemisch zu isolieren. Über eine neutrale Aluminiumoxidsäule konnte ich durch Extraktion mit Äther rote Nadeln, die bei 120° schmolzen, gewinnen (39a). Aus dem Äthanolextrakt erhielt ich dunkelbraune, glänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 146° (39b).

Elementaranalysen und osmometrische Molekulargewichtsbestimmungen ergaben für 39a die Summenformel $C_{10}H_{11}ClN_6O_2$ (282,7). Mit dieser Summenformel stimmten am besten folgende vier Formulierungen überein:





Im UV - Spektrum von 39a tritt das Absorptionshauptmaximum bei 445 nm auf (Methanol). Die rote Farbe dieser Verbindung kann also nicht von einer Verunreinigung herrühren. Weitere Rückschlüsse auf die Struktur der Verbindung sollten sich nur mit Hilfe von Vergleichssubstanzen ziehen lassen.

Das IR - Spektrum von 39a zeigt in Kaliumbromid bei 2130 cm^{-1} eine scharfe, asymmetrische Bande, die einer Azid - Valenzschwingung zugeordnet werden muß⁹¹⁾, und bei 1250 cm^{-1} eine starke Absorptionsbande, die in diesem Bereich für Aryl-alkyläther typisch ist⁹²⁾; es enthält keine Carbonylbande (Abb. 22).

Wie ich fand, weisen IR - Vergleichsspektren von Benzotriazolen zwischen 1800 cm^{-1} und 2800 cm^{-1} keine charakteristischen Absorptionen auf (Abb. 23), und bei Vergleichsaziden konnte ich bei 2130 cm^{-1} die Azidbande beobachten (Abb. 24). Deshalb kann mit Sicherheit angenommen werden, daß 39a mindestens eine Azidgruppe enthalten muß. Damit entfällt für 39a die Formulierung II.

91) L. J. Bellamy, IR - Spektrum und chemische Konstitution, Darmstadt 1966, S. 213

92) H. Tschamler u. Mitarb., Mh. Chem. 83, 1502 (1952)

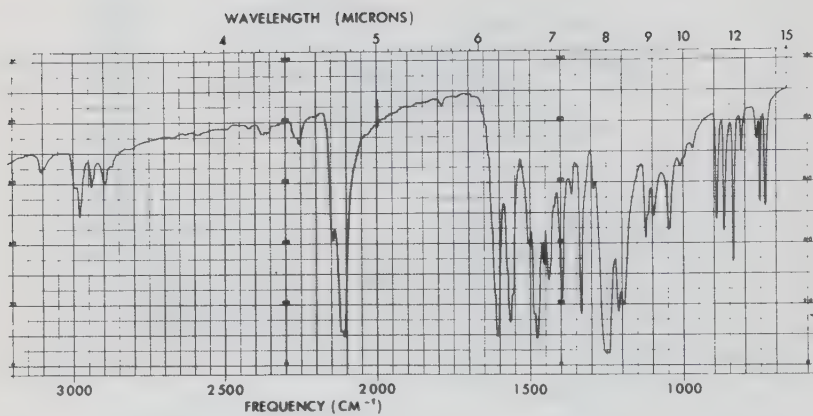


Abb. 22 IR - Spektrum von 39a in KBr

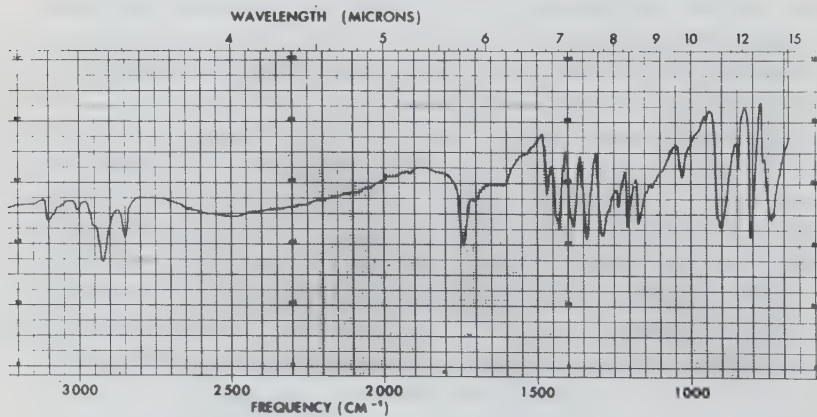


Abb. 23 IR - Spektrum von 1-Hydroxy-5-chlor-benzotriazol in KBr

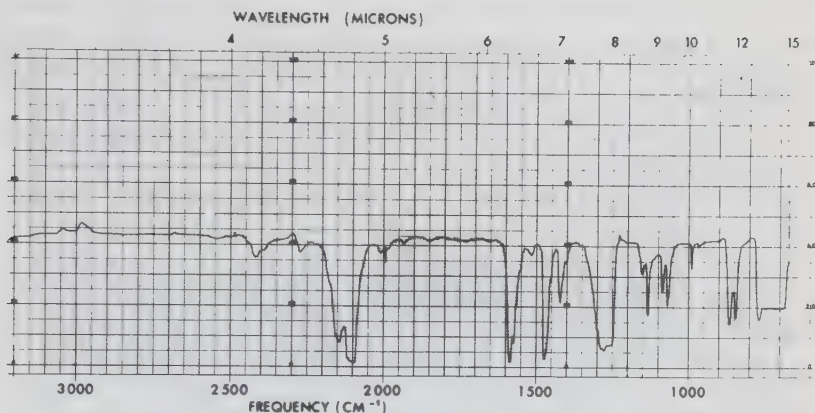


Abb. 24 IR - Spektrum von m-Chlor-phenylazid in CH_2Cl_2

Das zum optischen Vergleich hergestellte 1,3-Dinitro-2,4-diäthoxy-5-chlorbenzol (40)⁹³⁾ zeigte bei 1240 cm^{-1} ebenfalls die charakteristische Bande für Aryl-alkyl-äther, so daß man für 39a wenigstens eine am Aromaten befindliche Äthoxylgruppe annehmen muß.

Das Massenspektrum der Verbindung 39a zeigt für das Gesamtmolekül eine Spitze bei der Masse 282 und weitere Spitzen bei 283, 284 und 285, die das Isotopenverhältnis von einem Chloratom im Molekül wiedergeben. Das Spektrum bestätigt damit die Richtigkeit der errechneten Summenformel. Zwei Bruchstücke mit den Massenzahlen 254 und 209 können durch Abspalten von Stickstoff vom Gesamtmolekül ($282 - 28$) und durch Eliminierung eines Äthoxylrestes aus dem Ion mit der Massenzahl 254 ($254 - 45$) entstanden sein.

Das Kernresonanzspektrum von 39a (in Tetrachlorkohlenstoff oder Chloroform) enthält bei 1,2 ppm ein Triplett und bei 2,4 ppm ein Quadruplett. Diese beiden Signale müssen der CH_3 - und CH_2 -Gruppe eines Äthoxylrestes zugeordnet werden. Bei 7,5 ppm befindet sich ein Singulett für das C_6 -Proton des Aromaten.

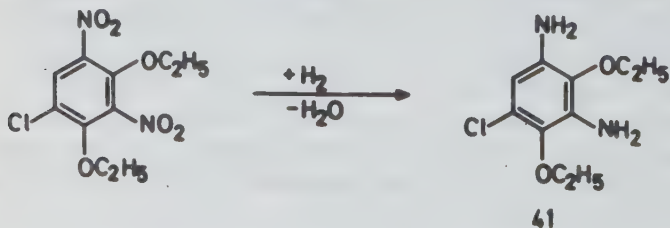
93) Die Darstellung erfolgte durch Umsetzung von 33 mit Natriumalkoholat.

Das Spektrum enthält außerdem bei 2,1 ppm ein Signal für drei Protonen und weitere zwei Signale für je ein Wasserstoffatom bei 8,1 ppm und 10,5 ppm. Die in den Formeln I, III und IV vorhandene Gesamtzahl von elf Protonen wird also im NMR - Spektrum auch gefunden.

Das Signal bei 2,1 ppm ließe sich als CH_3 - Gruppe deuten, das breite Singulett bei 10,5 ppm paßt am besten zum Proton einer OH - Gruppe. Weniger klar ist die Herkunft des Signals bei 8,1 ppm. Es wäre denkbar, daß es von einem Proton einer N - O - Halbacetalgruppierung - nach Formel IV - herrührt⁹⁴⁾.

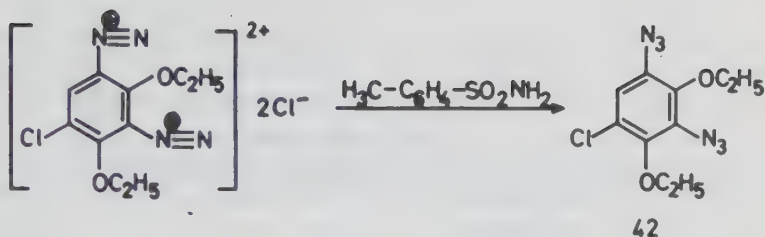
Auf Grund der Informationen, die die oben beschriebenen Spektren liefern, kann man annehmen, daß 39a mindestens eine Azidgruppe und eine Äthoxylgruppe enthält. Außerdem ist es wahrscheinlich, daß das Chlor - Atom in 5 - Stellung und das Proton in 6 - Stellung des Aromaten erhalten geblieben sind. Das IR - Spektrum schließt die Struktur II aus, das NMR - Spektrum spricht gegen die Strukturen I und III, da es nur Hinweise für eine Äthoxylgruppe enthält. Die Aminoäthylolformulierung IV stimmt mit dem NMR - Spektrum gut überein und auch IR - und Massenspektren sprechen nicht gegen die Bildung einer solchen Verbindung. Eine endgültige Entscheidung über die Struktur von 39a kann aber erst getroffen werden, wenn es gelingt, authentisches Vergleichsmaterial herzustellen; das ist bei aromatischen Aziden der vorgeschlagenen Formeln schwierig.

Ich habe zu diesem Zweck 1,3-Dinitro-2,4-diäthoxy-5-chlorbenzol (40) mit Zinn in saurer Lösung reduziert und das dann erhaltene Amin (41) diazotiert und mit p-Toluolsulfonsäureamid umgesetzt⁹⁵⁾, um das Diazid I (= 42) zu erhalten:



94) J. Rudolph, Chemie in unserer Zeit 1 (4), 117 (1967)

95) Houben - Weyl, X / 3, 809 (1965)



Das Reaktionsprodukt, eine rote, feste Verbindung (λ_{max} . 400 nm) zeigte im Dünnschichtchromatogramm nur einen Fleck. Die Elementaranalysen paßten aber nicht auf die Formel I, das IR - Spektrum zeigte jedoch deutlich eine Azidbande.

Für die zweite bei der Umsetzung von 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol und Hydrazinhydrat erhaltene Verbindung (39b) errechnete ich aus den Elementaranalysen und den osmometrischen Molekulargewichtsbestimmungen die Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$ (325,8). Das UV - Spektrum ist dem der Verbindung 39a ähnlich, das IR - Spektrum zeigt keine Azidbande.

3. Umsetzung von Pentachlorcyclohexen mit o-Phenylendiamin

Wie ich schon in Abschnitt 2. erwähnte, erhielt ich bei der Umsetzung von Pentachlorcyclohexen mit nucleophilen Reagenzien unter verschiedenen Reaktionsbedingungen ein Isomerengemisch des Trichlorbenzols. Eine Ausnahme bei diesen Versuchen bildete die Reaktion von Pentachlorcyclohexen (Isomerengemisch) mit o-Phenylendiamin (43) oder 3,4-Diaminotoluol (44). Beim Erhitzen der Reaktionspartner bis zur Schmelze war eine heftige Reaktion zu beobachten. Mit beiden Aminen erhielt ich eine dunkelblaue Masse (43 / 44), die sich aus einer Mischung von gleichen Teilen Glycol und Wasser umkristallisieren ließ. Sowohl 43 als auch 44 bildeten feine, dunkelblaue Kristalle, die keinen scharfen Schmelzpunkt zeigten.

Die neu erhaltene Substanz 43 enthielt etwa 4% Stickstoff, während 44 keinen Stickstoffgehalt aufwies (bzw. 0,6%).

Der Vergleich der Massenspektren von 43 und 44 bewies trotz des unterschiedlichen Stickstoffgehalts der Verbindungen die Identität beider Reaktionsprodukte und zeigte überraschenderweise eine typische Anordnung von Schlüsselbruchstücken, wie sie bei Hexachlorcyclohexanspektren auftritt, mit einer Spitze für das Moleküllion des Hexachlorcyclohexans bei 288.

Dieses Ergebnis stimmt mit der berechneten Summenformel für 44 sehr gut überein.

Der Stickstoffgehalt der Substanz 43 läßt sich durch Verunreinigung mit einem hochschmelzenden blauen Farbstoff erklären, der im Massenspektrum nicht erfaßt worden ist. Auch die blaue Farbe der Verbindung 44 muß von geringen Mengen eines solchen Farbstoffs herrühren. Das versuchte ich mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie zu beweisen (Abb. 25 und 26).

Diese beiden Chromatogramme sagen aus, daß das Pentachlorcyclohexen - Isomerengemisch drei Isomere enthält. Zwei davon werden bei der Umsetzung mit Diaminobenzolen nicht verändert; sie erscheinen wieder in den Chromatogrammen der Umsetzungsprodukte. Der R_f - Wert des einen Isomeren ist in dem angegebenen Fließmittelgemisch identisch mit dem des Gammexans (Abb. 25).

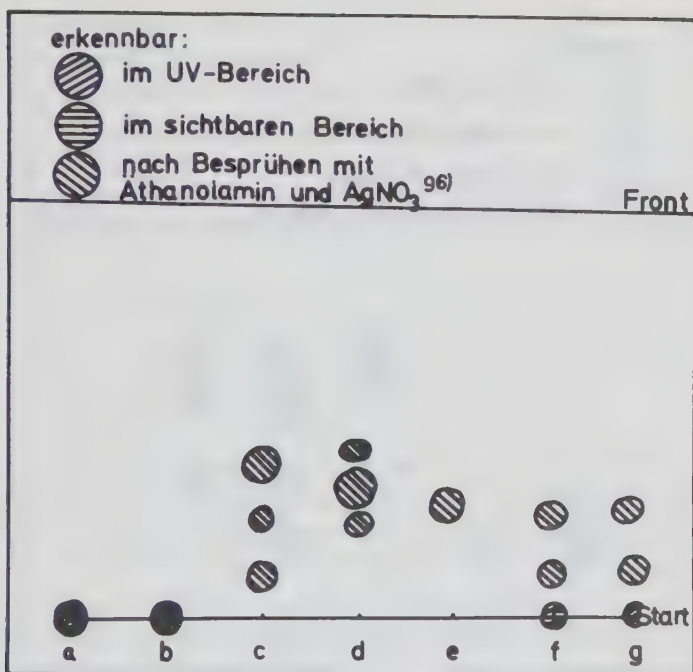


Abb. 25 Dünnschichtchromatogramm von o-Phenylendiamin (a), 3,4-Diaminotoluol (b), Pentachlorcyclohexen - Isomerengemisch (c), Gemisch von α , β und γ HCH (d), γ HCH (e), 43 (f) und 44 (g) Fließmittel: CCl₄ Laufzeit: 40 Minuten

Bei der Reaktion mit o-Phenylendiamin (43) bilden sich vier neue Verbindungen. Eine von diesen ist bei Tageslicht als blauer Fleck auf der Dünnschichtplatte zu erkennen. Die Umsetzung mit 3,4-Diaminotoluol (44) erfolgt unter Bildung von zwei neuen Stoffen, die mit den beiden Verbindungen, die sich bei der Reaktion mit o-Phenylendiamin gebildet hatten, identisch waren (Abb. 26).

96) H. J. Petrowitz, Chemiker - Ztg. 85, 867 (1963)

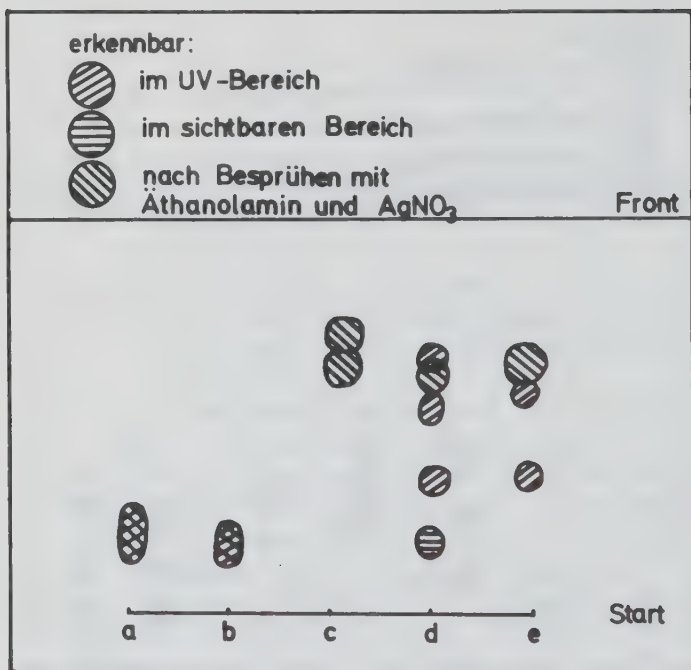


Abb. 26 Dünnschichtchromatogramm von o-Phenylendiamin (a), 3,4-Diaminotoluol (b), Pentachlorcyclohexen - Isomerengemisch (c), 43 (d) und 44 (e)

Fließmittel: CCl_4 / Aceton (80 / 20; v / v)

Laufzeit : 30 Minuten

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über verschiedene Möglichkeiten, Umwandlungsprodukte von Gammexanabfällen der pharmazeutisch - chemischen Synthese zuzuführen, berichtet:

1. 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid wurde mit CH - aciden Verbindungen, metallischem Magnesium, Aminen und Salpeter - Schwefelsäure umgesetzt. Aus 2,4,5-Trichlorbenzyl-malonestern konnten Barbitursäuren und Dioxypyrazolidine dargestellt werden. Anstelle von 2,4,5-Trichlorbenzylmagnesiumchlorid wurde das entsprechende Äthanderivat erhalten. 2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzylchlorid setzte sich mit Natriumcyanid nicht zum Nitril um; es entstand auch bei dieser Reaktion ein Äthanderivat.

2. 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd wurde mit einer Reihe von CH - aciden Verbindungen kondensiert. 2,4,5-Trichlorzimtsäure wurde mit o-Phenylendiaminen nach einer in der Literatur beschriebenen Methode zur Darstellung von 1,5-Benzodiazepinen aus substituierten Zimtsäurederivaten umgesetzt, wobei im Gegensatz zu den Literaturangaben 2-Styryl-benzimidazolderivate entstanden.

3. Umsetzungen von Chlor-anilinderivaten mit substituierten Acetaldehyden führten zu Enaminen.

4. 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol wurde mit Aminen in alkoholischer Lösung umgesetzt. Mit Ammoniak entstand das schon bekannte, reaktionsträge 1,3-Dinitro-2,4-diamino-5-chlorbenzol; N,N-Dimethylhydrazin lieferte ein Monosubstitutionsprodukt, mit Hydrazin entstand als Reaktionprodukt ein Öl, aus dem mit Hilfe chromatographischer Methoden farbige Verbindungen isoliert wurden, deren Struktur diskutiert wird.

5. Beim Verschmelzen von Pentachlorcyclohexen und 1,2-Diaminobenzolen bildete sich Hexachlorcyclohexan und ein blauer Farbstoff unbekannter Struktur.

Praktischer Teil

Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils

Allgemeine Angaben	73
2,4,5-Trichlorbenzylchlorid (5a)	74
2,4,5-Trichlorbenzaldehyd (15)	74
2,4,5-Trichlorzimtsäure (19)	74
2,4,5-Trichloranilin (28)	74
2,4,5-Trichlorphenylhydrazin (31)	74
1,3-Dinitro-2,4-diamino-5-chlorbenzol (34)	75
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2,4,5-Trichlorbenzyl-malonester - Derivaten	75
Verbindungen 6a - 6f	76
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 5-(2,4,5-Trichlorbenzyl)-barbitursäuren	76
Verbindungen 7a - 7f	76
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4-(2,4,5-Trichlorbenzyl)-3,5-dioxypyrazolidinen	77
Verbindungen 8a und 8b	78
2-Methyl-3-(2,4,5-trichlorbenzyl)-propionsäure (9)	78
1,2-Di-(2,4,5-trichlorphenyl)-äthan (10)	79
N-(2,4,5-Trichlorbenzyl)-phenylhydroxylamin (11a)	79
N-(2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzyl)-phenylhydroxylamin (11b)	79
N-(2,4,5-Trichlorbenzyl)-phthalimid (12)	80
2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzylchlorid (13)	80
1,2-Di-(2,4,5-trichlor-3-nitro-phenyl)-1-cyano-äthan (14)	81
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von α,β - ungesättigten Malonsäurederivaten	82
Verbindungen 16a - 16c	82
1-Nitro-2-(2,4,5-trichlorphenyl)-äthen (17a)	82
1-(2,4-Dinitrophenyl)-2-(2,4,5-trichlorphenyl)-äthen (17b)	82
2,4,5-Trichlorbenzyliden-rhodanin (18a)	83
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2,4,5-Trichlorbenzyliden-lactonen (bzw. -lactamen)	83
Verbindungen 18b und 18c	84

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von	
2-Styryl-benzimidazolen	84
Verbindungen 21a - 21e	84
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von	
2,4,5-Trichlorbenzalanilinen	85
Verbindungen 24a und 24b	85
2,4,5-Trichlorbenzaldehyd-semicarbazon (25a)	85
2,4,5-Trichlorbenzaldehyd-2,4-dinitro- phenylhydrazon (25b)	85
Umsetzungsprodukt aus N-Phenylhydroxylamin und	
2,4,5-Trichlorbenzaldehyd (26)	86
Umsetzungsprodukte aus 2,4,5-Trichloranilin und	
aktivierten Acetaldehyden (Verbindungen 29a - 29c und 30)	86
Umsetzungsprodukte aus 2,4,5-Trichlorphenyl- hydrazin und Carbonylverbindungen	87
Verbindungen 32a - 32f	87
1,3-Dinitro-2,4-diacetylamino-5-chlorbenzol (35)	88
Umsetzungsprodukt aus 1,3-Dinitro-2,4-diamino-5- chlorbenzol und Diphenylacetaldehyd (36)	89
Umsetzungsprodukt aus 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol und N,N-Dimethylhydrazin (37)	89
Umsetzung von 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol mit	
Hydrazinhydrat (39) und Isolierung von 39a und 39b	90
1,3-Dinitro-2,4-diäthoxy-5-chlorbenzol (40)	91
Umsetzungsprodukte aus Pentachlorcyclohexen und	
1,2-Diamino-benzolen	92

Allgemeine Angaben

Die Schmelzpunkte wurden mit Opfer - Schaum- und Lindströmgeräten bestimmt. Die Aufnahme der UV - Spektren erfolgte mit einem Zeiss - Photometer M 4 Q II in den angegebenen Lösungsmitteln, die IR - Spektren wurden mit den Perkin - Elmer - Spektralphotometern 221 und 237 gemessen. Die NMR - Spektren wurden mit dem Varian - S - 60 - Gerät aufgenommen (Tetramethylsilan als innerer Standard)⁺). Die Aufnahme der Massenspektren geschah mit einem CH 4 - Gerät der Firma Krupp. Die Substanzen wurden in der TO 4 - Ionenquelle verdampft⁺⁺). Die Molekulargewichte wurden mit einem Mechrolab Vapor Pressure Osmometer 301 A in Dioxan oder Aceton bestimmt. Dünnschichtchromatogramme wurden auf Glasplatten 20 mal 20 cm mit Kieselgel Camag DSF 5 als Absorbens angefertigt; Gaschromatogramme in einem F u. M Scientific 810 - Gerät aufgenommen (nähere Angaben befinden sich auf den Chromatogrammen).

⁺) Herrn Dr. Rehse spreche ich meinen Dank für seine stete Hilfsbereitschaft bei der Lösung von Problemen aus der Kernresonanzspektrographie aus.

⁺⁺) Herrn Dr. Neudert und Herrn Dr. Schultz von der Firma Schering möchte herzlich für die Aufnahme der Massenspektren danken.

2,4,5-Trichlorbenzylchlorid (5a)

Die Darstellung erfolgt nach einer Vorschrift aus dem Houben - Weyl²⁵⁾.

Ausbeute: 38% d. Th.

2,4,5-Trichlorbenzaldehyd (15)

15 entsteht durch Seitenkettenchlorierung von Trichlorbenzylchlorid 5a bis zum 2,4,5-Trichlorbenzalchlorid⁴³⁾ und darauf folgende Hydrolyse mit konzentrierter Schwefelsäure⁹⁷⁾. Die Reinigung geschieht durch Wasserdampfdestillation. Aus Äthanol erhält man weiße Nadeln, die bei 113° schmelzen.

Ausbeute: 74% d. Th. (Wasserdampfdestillat)

2,4,5-Trichlorzimtsäure (19)

19 wird nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift des Organicums für die Knoevenagelreaktion in der Variant nach Doebner⁵⁴⁾ dargestellt.

Aus Äthanol oder Äther / Benzol erhält man weiße Nadeln, die bei 201° schmelzen.

Ausbeute: 53% d. Th.

2,4,5-Trichloranilin (28)

Die Darstellungsvorschriften sind bei F. H. Tech⁷¹⁾ angegeben. Zur katalytischen Hydrierung benutzt man Raney - Nickel der Aktivitätsstufe W 2⁹⁸⁾.

Ausbeute: 50% d. Th.

2,4,5-Trichlorphenylhydrazin (31)

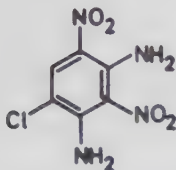
Die Darstellung erfolgt nach den Angaben von F. D. Chattaway u. Mitarb.⁷⁹⁾.

Das Hydrochlorid wird aus salzsaurem Wasser umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 205° schmelzen.

Ausbeute: 40% d. Th.

²⁷ u. ⁹⁸) Organicum, VEB - Verlag d. Wissenschaften, Bln. 1964, S. 165 u. 592

1,3-Dinitro-2,4-diamino-5-chlorbenzol (71)⁸¹⁾



In 2 l Äthanol leitet man bei Zimmertemperatur und unter Rühren eine Stunde lang einen schwachen Strom gasförmigen Ammoniaks ein. Danach fügt man 50 g 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol hinzu, rührt weitere fünf Stunden und läßt danach 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Der Niederschlag kann jetzt abgesaugt und aus Dioxan umkristallisiert werden. Man erhält orangene Kristalle vom Schmelzpunkt 250°.

Ausbeute: 65% d. Th.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2,4,5-Trichlorbenzylmalonsäurediäthylestern

In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Rührer und Tropftrichter löst man 0,1 Mol Natrium in 40 ml absolutem Äthanol, versetzt das Alkoholat allmählich mit 0,1 Mol Malonsäurediäthylester und fügt nach dem Erkalten tropfenweise und unter Rühren 0,11 Mol 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid hinzu. Nach beendeter Reaktion erwärmt man auf dem Wasserbad, bis die Flüssigkeit nicht mehr alkalisch reagiert und destilliert danach den Alkohol am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird mit einem Gemisch aus gleichen Teilen Äther und Wasser aufgenommen. Nach dem Ausschütteln und Abtrennen des Wassers wird der Äther über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, abgedampft und der Rückstand destilliert.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)			
Summenformel		Ber.:			
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H	N
6a	farbloses Öl;	47,55	4,28		
$C_{14}H_{15}Cl_3O_4$	Kp. 0,4 164-166°	47,05	4,09		
353,63	90% d. Th.				
6b	farbloses Öl;	49,00	4,66		
$C_{15}H_{17}Cl_3O_4$	Kp. 0,3 165°	49,06	4,59		
367,66	65% d. Th.				
6c	farbloses Öl;	50,35	5,02		
$C_{16}H_{19}Cl_3O_4$	Kp. 0,2 183-186°	50,31	5,00		
381,67	80% d. Th.				
6d	farbloses Öl;	52,76	5,66		
$C_{18}H_{23}Cl_3O_4$	Kp. 0,2 170-173°	52,81	5,87		
409,74	80% d. Th.				
6e	sirupartiges, farbl.	46,11	3,32		
$C_{24}H_{18}Cl_6O_4$	Öl; Kp. 0,6 230°	45,75	3,29		
547,09	unter 10% d. Th.				
6f	farbl. Krist. aus	45,64	2,62	2,80	
$C_{19}H_{13}Cl_6NO_2$	Dioxan; F. 162°	45,93	2,78	3,01	
500,04	40% d. Th.				

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 5-(2,4,5-Trichlorbenzyl)-barbitursäuren

In einem durch Calciumchloridrohre verschlossenen Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 0,11 Mol Natrium in 40 ml absolutem Äthanol gelöst. Danach fügt man eine Lösung von 0,05 Mol 2,4,5-Trichlorbenzylmalonsäurediäthylester und 0,06 Mol Harnstoff in 10 ml absolutem Äthanol hinzu, kocht 7 Stunden unter Rühren am Rückflußkühler und destilliert danach etwa 25 ml Äthanol aus dem Reaktionsgemisch ab. Nach dem Erkalten versetzt man mit 100 ml Wasser und so viel verdünnter Salzsäure, daß die Lösung schwach sauer re-

agiert. Die rohe Barbitursäure klumpt zusammen und kann aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert werden.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)			
Summenformel		Ber.:			
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H	N
7a	farbl. Kristalle aus	42,95	2,70	8,35	
$C_{12}H_9Cl_3N_2O_3$	Äthanol; F. 234°	43,24	2,81	8,21	
335,58	50% d. Th.				
7b	weiße Nadeln aus	44,67	3,17	8,01	
$C_{13}H_{11}Cl_3N_2O_3$	Benzol; F. 181°	44,50	3,10	8,14	
349,60	30% d. Th.				
7c	farblose Kristalle	47,71	4,04	7,42	
$C_{15}H_{15}Cl_3N_2O_3$	aus Äthanol; F. 198°	47,82	4,10	7,51	
377,66	38% d. Th.				
7d	weiße Nadeln aus Di-	44,79	3,47	12,05	
$C_{13}H_{12}Cl_3N_3O_2$	methyiformamid; F.	44,95	3,59	12,08	
348,62	352°; 50% d. Th.				
7e	weiße Krist. aus	42,95	2,70	8,35	
$C_{12}H_9Cl_3N_2O_3$	Äthanol; lichtempf.	42,51	2,69	8,33	
335,58	F. 148°; 40% d. Th.				
7f	weiße Krist. aus	42,61	3,58	10,65	
$C_{14}H_{14}Cl_3N_3O_4$	Äthanol / DMFA; F.	42,51	3,46	10,16	
394,65	305° u. Z. 50% d. Th.				

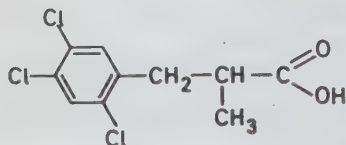
Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 4-,2,4,5-Trichlorbenzyl)-3,5-dioxypyrazolidinen

In einem durch Calciumchloridrohre verschlossenen Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 0,02 Mol Natrium in 10 ml absolutem Äthanol gelöst. Man fügt unter Rühren 0,02 Mol 2,4,5-Trichlorbenzylmalonester und 0,4 Mol frisch destilliertes Phenylhydrazin (oder 0,06 Mol Hydrazinhydrat) hinzu, kocht vier Stunden unter Rückfluß und destilliert danach den Alkohol möglichst vollständig ab. Den Rück-

stand erhitzt man zwei Stunden auf etwa 130° und löst ihn nach dem Abkühlen in 200 ml Wasser. Diese Lösung wird einmal mit 100 ml Äther ausgeschüttelt; die Ätherphase wird verworfen und die wäßrige Phase mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgutscht und aus den bei den einzelnen Verbindungen angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)			
Summenformel		Ber.:			
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H	N
8a	weiße Krist. aus	51,99	3,00	7,58	
$C_{16}H_{11}Cl_3N_2O_2$	Äthanol / Dioxan;	51,75	3,35	7,65	
369,64	F. 228°; 65% d. Th.				
8b	weißes Granulat aus	44,82	3,45	8,71	
$C_{12}H_{11}Cl_3N_2O_2$	Äthanol / Dioxan;	45,03	3,57	8,60	
321,59	F. 300°; u. 10% d. Th.				

2-Methyl-3-(2,4,5-trichlorphenyl)-propionsäure (9)



Diese Verbindung wurde nach der im Organicum angegebenen Arbeitsvorschrift zur alkalischen Ketonspaltung von β -Ketoestern und anschließende Decarboxylierung⁹⁹⁾ aus 6b dargestellt. Aus Benzol wurden farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 119° erhalten.

Ausbeute: 59% d. Th.

$C_{10}H_9Cl_3O_2$ (267,54)

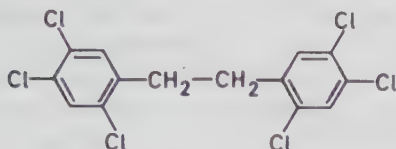
Ber. C 44,89 H 3,39 Cl 39,75 (%)

Gef. C 45,05 H 3,51 Cl 39,63 (%)

Molekulargewichtsbestimmung: 275 / 273

99) Organicum, VEB Verlag d. Wissensch. Bln. 1964, S. 448 - 449

1,2-Di-(2,4,5-trichlorphenyl)-äthan (10)



0,1 Mol Magnesiumspäne werden mit 20 ml absolutem Äther versetzt. Zu dieser Mischung gibt man unter Rühren solange tropfenweise eine Lösung von 0,2 Mol 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid in 50 ml absolutem Äther, bis die Reaktion in Gang kommt (Trübung und Erwärmung des Äthers). Danach läßt man die gesamte Trichlorbenzylchloridlösung in dem Maße zufließen, daß der Äther schwach am Sieden bleibt. Man kocht danach eine halbe Stunde unter Rückfluß, hydrolysiert mit Eiswasser, säuert mit verdünnter Salzsäure an und nutscht ab. Der Rückstand wird aus Äthanol / Dioxan umkristallisiert. Man erhält weiße Kristalle, die bei 162° schmelzen.

Ausbeute: 54% d. Th.

$C_{14}H_8Cl_6$ (388,94)

Ber. C 43,24 H 2,07 Cl 54,69 (%)

Gef. C 43,40 H 2,18 Cl 54,52 (%)

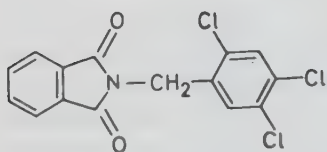
N-(2,4,5-Trichlorbenzyl)-phenylhydroxylamin (11a) und N-(2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzyl)-phenylhydroxylamin (11b)

Die Darstellung beider Verbindungen erfolgte nach der bei G. E. Utzinger³³⁾ angegebenen Vorschrift aus 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid (5a), bzw. 2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzylchlorid (13).

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)			
Summenformel		Ber.:			
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H	N
11a	weiße Krist. aus	51,60	3,33	4,63	
$C_{13}H_{10}Cl_3NO$	Äthanol; F. 134°	51,61	3,34	4,65	

302,59	60% d. Th.	MG 298 / 300
11b	weiße Kristalle aus	44,93 2,61 8,05
$C_{13}H_9Cl_3N_2O_3$	Äthanol; F. 165°	44,96 2,73 7,87
347,59	50% d. Th.	MG 352 / 354

N-(2,4,5-trichlorphenyl)-phthalimid (12)



Zu einer Suspension von 40,0 g Phthalimid-kalium in 500 ml Dimethylformamid werden 45,0 g 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid hinzuge tropft. Man kocht zwei Stunden unter Rückfluß, zieht danach das Lösungsmittel am Rotationsvakuumverdampfer ab, versetzt den Rückstand mit gleichen Teilen Chloroform und Wasser und schüttelt aus. Der Chloroformrückstand wird aus Äthanol / Dioxan umkristallisiert. Man erhält weiße Nadeln, die bei 167° schmelzen.

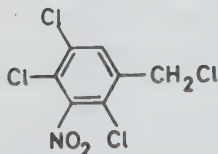
Ausbeute: 65% d. Th.

$C_{15}H_8Cl_3NO_2$ (340,60)

Ber. C 52,90 H 2,36 N 4,11 (%)

Gef. C 52,56 H 2,25 N 4,22 (%)

2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzylchlorid (13)



53 ml 2,4,5-Trichlorbenzylchlorid tropft man zu einem Gemisch

von 45 ml rauchender Salpetersäure und 55 ml konzentrierter Schwefelsäure. Es darf dabei die Temperatur 80° nicht übersteigen. Nachdem das ganze Trichlorbenzylchlorid zugegeben ist, wird die Temperatur drei Stunden auf 70° gehalten. Man läßt abkühlen, scheidet die organische Phase ab und wäscht sie mit Wasser, verdünnter Sodalösung und wieder mit Wasser. Danach fällt das gebildete 2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzylchlorid aus. Man saugt ab und kristallisiert unter Zusatz einiger Tropfen Wasser aus Äthanol um. Die farblosen, hautreizenden Kristalle schmelzen bei 78° .

Ausbeute: 78% d. Th.

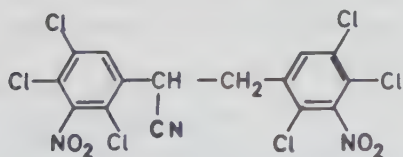
$C_7H_3Cl_4NO_2$ (274,92)

Ber. C 30,58 H 1,10 Cl 51,58 N 5,09

Gef. C 30,78 H 1,18 Cl 51,45 N 5,01

Molekulargewichtsbestimmung: 275 / 275

1,2-Di-(2,4,5-trichlor-3-nitro-phenyl)-1-cyano-äthan (14)



23,5 g 2,4,5-Trichlor-3-nitro-benzylchlorid werden in 52 ml Äthanol in der Wärme gelöst. Man gibt dazu eine Lösung von 23,5 g Natriumcyanid in 50 ml heißem Wasser und 27 ml Äthanol und kocht eineinhalb Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird abgesaugt, der Rückstand dreimal mit warmem Wasser und zweimal mit wenig kaltem Alkohol gewaschen und anschließend aus Xylol umkristallisiert. Man erhält ein blaßgelbes Granulat, das bei 242° schmilzt.

Ausbeute: 45% d. Th.

$C_{15}H_5Cl_6N_3O_4$ (503,94)

Ber. C 35,75 H 1,00 Cl 42,21 N 8,34 (%)

Gef. C 36,19 H 1,10 Cl 41,91 N 8,50 (%)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von α , β - ungesättigten Malonsäurederivaten

Die Darstellung von α , β - ungesättigten Malonsäurederivaten erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift des Organicums für die Knoevenagelreaktion⁵⁴⁾.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)		
Summenschmelzformel	Katalysator	Ber.:		
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H N
16a	farbl. Öl; kp. $0,2$	47,84	3,73	
$C_{14}H_{13}Cl_3O_4$	168-173°; Piperidin /	48,04	3,74	
351,62	Eisessig; 40% d. Th.			
16b	weiße Krist. aus	47,32	2,65	4,60
$C_{12}H_8Cl_3NO_2$	Äthanol; F. 114°;	47,40	2,83	4,65
304,56	R-Alanin / Eisessig;			
	25% d. Th.			
16c	farbl. Krist. aus	46,64	1,17	10,83
$C_{10}H_3Cl_3N_2$	Ligroin; F. 103°;	46,96	1,22	10,85
257,51	Pip. / Eisessig			
	35% d. Th.			

1-Nitro-2-(2,4,5-trichlorphenyl)-äthen (17a) und 1-(2,4-Dinitrophenyl)-2-(2,4,5-trichlorphenyl)-äthen (17b)

17a: Die Darstellung erfolgt nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift des Organicums für Aldolisierungen aus Nitromethan und 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd⁵⁰⁾. Aus Äthanol erhält man grüngelbe Kristalle, die bei 134° schmelzen.

Ausbeute: 28% d. Th.

$C_9H_4Cl_3NO_2$ (252,49)

Per. C 38,06 H 1,60 N 5,55 (%)

Gef. C 38,27 H 1,59 N 5,30 (%)

17b: 10 g 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd und 8 g 2,4-Dinitrotoluol werden mit 25 Tropfen Piperidin auf 180° erhitzt und anschließend zwei Stunden bei 130-140° gehalten. Danach wird aus Ätha-

nol / Dioxan umkristallisiert. Es entstehen rotgelbe Kristalle, die bei 197° schmelzen.

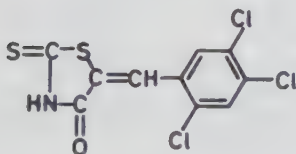
Ausbeute: 75% d. Th.

$C_{14}H_7Cl_3N_2O_4$ (373,58)

Ber. C 45,01 H 1,89 N 7,50 (%)

Gef. C 45,07 H 1,96 N 7,29 (%)

2,4,5-Trichlorbenzyliden-rhodanin (18a)



Verbindung 18a wurde aus Rhodanin und 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd mit Piperidin und Eisessig als Katalysator dargestellt⁵⁴⁾. Aus Äthanol / Dioxan erhält man glänzend - braune Kristalle, die nach einiger Zeit zu einem gelben Granulat zerfallen. Schmp. 236° .

Ausbeute: 50% d. Th.

$C_{10}H_4Cl_3NOS_2$ (324,64)

Ber. C 37,00 H 1,24 N 4,31 (%)

Gef. C 37,03 H 1,22 N 3,83 (%)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2,4,5-Trichlorbenzylidenlactonen (-azlactonen)

0,02 Mol γ - Ketosäure und 0,02 Mol 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd werden in 50 ml Acetanhydrid mit einer Spatelspitze Natriumacetat als Katalysator fünf Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird umkristallisiert.

Substanz	Eigenschaften	Ausbeute (%)			
Summenformel		Ber.:			
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H	N
18b	gelbe Nadeln aus	54,50	2,29	3,97	
$C_{16}H_8Cl_3NO_2$	Äthanol; F. 180° ;	54,24	2,29	3,98	
352,61	70% d. Th.				
18c	gelbes Granulat aus	58,07	2,58		
$C_{17}H_9Cl_3O_2$	DMFA / Äthanol; F.	58,02	2,82		
351,62	203° ; 40% d. Th.				

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2-Styryl-benzimidazolen

Die Darstellung von 2-Styryl-benzimidazolen erfolgt nach den identischen Vorschriften von W. Ried und G. Urlass und S. H. Dandegaonker und G. B. Desai^{57, 55)}.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)			
Summenformel		Ber.:			
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H	N
21a	gelbe Nadeln aus	56,97	2,87	8,86	
$C_{15}H_9Cl_3N_2$	Dioxan oder Xylol;	56,73	2,58	8,71	
323,61	F. 251° ; 55% d. Th.				
21b	grünblaue Krist. aus	56,90	3,28	8,29	
$C_{16}H_{11}Cl_3N_2$	Benzol; F. 143° ;	56,48	3,61	7,88	
337,64	35% d. Th.				
21c	giftgrünes Pulver	50,32	2,25	7,82	
$C_{15}H_8Cl_4N_2$	aus Äthanol; F. 194° ;	49,92	2,49	7,40	
358,06	25% d. Th.				
21d	braunes Pulver aus	48,88	2,18	11,40	
$C_{15}H_8Cl_3N_3O_2$	Äthanol; F. 246° ;	49,50	2,14	11,28	
368,60	unter 10% d. Th.				
21e ¹⁰⁰⁾	bläugelbes Pulver	55,84	3,03	7,66	
$C_{17}H_{11}Cl_3N_2O$	aus Äthanol / DMFA;	56,07	2,80	7,48	
365,65	F. 358° ; 40% d. Th.				

¹⁰⁰⁾ Die Acetylierung erfolgte nach der auf S.88 angegebenen Vorschrift.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2,4,5-Trichlorbenzalanilinen

0,05 Mol 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd und 0,06 Mol Anilin (oder -derivat) werden getrennt in der gerade notwendigen Menge Alkohol heiß gelöst. Nach dem Zusammengeben der heißen Lösungen scheidet sich meist sofort ein kristalliner Niederschlag ab. Wenn das nicht der Fall ist, muß man die Kondensationsreaktion durch einen Tropfen konzentrierte Schwefelsäure katalysieren. Der Niederschlag kann danach abgesaugt und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert werden.

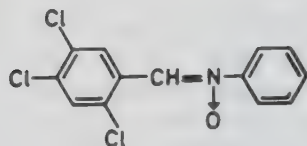
Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)		
Summenformel		Ber.:		
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H N
24a	grüngelbe Nadeln	54,87	2,83	4,92
$C_{13}H_8Cl_3N$	aus Äthanol; F. 94°;	54,85	2,76	5,08
284,58	75% d. Th.			
24b	grüngelbes Pulver	40,25	1,30	3,61
$C_{13}H_5Cl_3N$	aus Äthanol; F. 188°;	40,42	1,37	3,52
387,91	60% d. Th.			

2,4,5-Trichlorbenzaldehyd-semicarbazon (25a) und 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon (25b)

Die Darstellungsvorschriften für diese Verbindungen wurden dem Organicum entnommen⁶¹⁾.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)		
Summenformel		Ber.:		
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H N
25a	grüngelbe Kristalle	36,05	2,27	15,78
$C_8H_6Cl_3N_3O$	aus Äthanol; F. 277°;	36,36	2,34	15,50
266,52	25% d. Th.			
25b	rotgelbe Krist.	40,08	1,81	14,38
$C_{13}H_7Cl_3N_4O_4$	aus Dioxan; F. 254°;	40,24	1,90	14,17
389,59	60% d. Th.			

Umsetzungsprodukt aus N-Phenylhydroxylamin und 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd -(26)



Äquimolare Mengen 2,4,5-Trichlorbenzaldehyd und Phenylhydroxylamin werden zwölf Stunden in Chloroform am Wasserabscheider gekocht. Nach dem Erkalten dampft man das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Äthanol um. Man erhält gelbe, lichtempfindliche Kristalle vom Schmelzpunkt 118° .

Ausbeute: 62% d. Th.

$C_{13}H_8Cl_3NO$ (300,57)

Ber. C 51,95 H 2,68 N 4,66 (%)

Gef. C 51,79 H 2,95 N 4,66 (%)

Molekulargewichtsbestimmung: 292 / 296

Umsetzungsprodukte aus 2,4,5-Trichloranilin und aktivierten Acetaldehyden

Die Bildung aller hier aufgeführten Verbindungen erfolgte nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift des Organicums zur Darstellung von Enaminen⁷⁶⁾.

Substanz	Eigenschaften	Analysen (%)		
Summenformel		Ber.:		
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H N
29a	blaßgelbe Blättchen	64,11	3,77	3,74
$C_{25}H_{14}Cl_3N$	aus Äthanol / Dioxan;	64,67	3,71	3,71
374,70	F. 145° ; 63% d. Th.	MG: 378 / 378		
29b	weiße Nadeln aus	55,67	2,80	8,66
$C_{15}H_9Cl_3N_2$	Äthanol; F. 174° ;	55,69	2,78	8,65
323,61	40% d. Th.	MG: 318 / 321		

29c	gelbe Kristalle	64,46 3,25 3,76
$C_{20}H_{12}Cl_3N$	aus Toluol; F. 223°;	64,10 3,17 3,59
372,69	55% d. Th.	MG: 362 / 366
30	weiße Kristalle aus	48,41 2,32 5,38
$C_{21}H_{12}Cl_6N_2O$	Dioxan; F. 242°;	48,38 2,44 5,21
521,06	30% d. Th.	

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von 2,4,5-Trichlorphenylhydrazonen

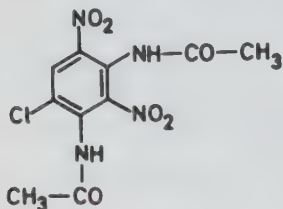
Äquimolare Mengen von 2,4,5-Trichlorphenylhydrazin und der Carbonylverbindung werden getrennt in möglichst wenig heißem Äthanol gelöst. Nach dem Vereinigen der heißen Lösungen läßt man längere Zeit stehen. Wenn danach kein Niederschlag ausfällt, versetzt man das Reaktionsgemisch mit einem Tropfen konzentrierter Schwefelsäure und kocht es 15 Minuten am Rückflußkühler. Nach dem Erkalten kann abgenutscht und umkristallisiert werden.

Substanz ¹⁰¹⁾	Eigenschaften	Analysen (%)			
Summenformel		Ber.:			
Mol. - Gew.	Ausbeute	Gef.:	C	H	N
32a	weiße Kristalle aus	52,12	3,03	9,35	
$C_{13}H_9Cl_3N_2$	Äthanol; F. 105°;	51,47	3,08	9,25	
299,59	60% d. Th.	MG: 299 / 300			
32b	weiße Nadeln aus	49,48	2,87	8,88	
$C_{13}H_9Cl_3N_2O$	Äthanol; F. 153°;	49,34	3,00	8,88	
315,59	48% d. Th.				
32c	weiße Blättchen aus	51,02	3,44	8,50	
$C_{14}H_{11}Cl_3N_2O$	Äthanol; F. 155°;	51,25	3,37	8,42	
329,62	50% d. Th.	MG: 333 / 334			
32d	grüngelbe Kristalle	38,65	1,50	6,95	
$C_{13}H_6Cl_6N_2$	aus Äthanol / Dioxan;	38,88	1,66	7,07	
402,92	F. 207°; 65% d. Th.	MG: 409 / 413			

101) Diese Verbindungen wurden im Rahmen einer Literaturarbeit von Herrn D. Jentsch und Herrn W. Mützel hergestellt.

32e	rötliche Nadeln aus	48,66 3,21 8,11
$C_{14}H_{11}Cl_3N_2O_2$	Äthanol / Dioxan;	49,00 3,15 8,17
345,62	F. 261°; 27% d. Th.	MG: 349 / 358
32f	weiße Nadeln aus	60,75 3,49 7,46
$C_{19}H_{13}Cl_3N_2$	Äthanol; F. 168°;	60,79 3,60 7,39
375,69	40% d. Th.	MG: 369 / 370
32g	gelbe Kristalle aus	43,23 2,31 9,17
$C_{11}H_7Cl_3N_2S$	Äthanol / Wasser;	42,87 2,46 9,17
305,62	F. 114°; 35% d. Th.	MG: 311 / 316

1,3-Dinitro-2,4-diacetylamino-5-chlorbenzol (35)



1 g 1,3-Dinitro-2,4-diamino-5-chlorbenzol wird in 10 ml Acetanhydrid suspendiert und 0,5 g wasserfreies Zinkchlorid werden hinzugefügt. Man kocht zwei Stunden unter Rühren am Rückflußkühler, verdünnt mit 25 ml Wasser, läßt über Nacht im Eisschrank stehen und saugt den Niederschlag ab. Aus Äthanol / DMFA erhält man weiße Kristalle, deren Schmelzpunkt über 360° liegt (ab 250° Zersetzung der Substanz).

Ausbeute: 22% d. Th.

$C_{10}H_9ClN_4O_6$ (316,66)

Ber. C 37,92 H 2,86 N 17,73 (%)

Gef. C 37,89 H 2,66 N 17,75 (%)

2,7 g 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol werden in 50 ml Äthanol heiß gelöst. In diese Lösung tropft man unter Rühren 1,2 g N,N-Dimethylhydrazin und kocht anschließend sechs Stunden unter Rückfluß. Danach läßt man 36 Stunden stehen (zuletzt im Eisschrank) und saugt ab. Aus Äthanol erhält man braunrote Kristalle. Schmelzpunkt: 168°.

Ausbeute: 51% d. Th.

$C_8H_8Cl_2N_4O_4$ (295,08)

Ber. C 32,56 H 2,73 N 18,99 (%)

Gef. C 32,82 H 2,86 N 18,98 (%)

Molekulargewichtsbestimmung: 297 / 298

Umsetzung von 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol mit Hydrazinhydrat (39) und Isolierung von 39a und 39b

In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben werden 0,03 Mol 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol in 225 ml Äthanol von 75° gelöst. Bei dieser Temperatur läßt man unter Rühren im Verlauf einer viertel Stunde 0,15 Mol 100 prozentiges Hydrazinhydrat zufließen und hält danach die Temperatur für weitere drei Stunden auf 75°. Man läßt jetzt das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur abkühlen und stellt es danach 60 Stunden in den Eisschrank. Man saugt ab, trocknet den Rückstand kurz auf einem Tonteller an und kristallisiert ihn mehrfach aus Äthanol (zuerst unter Zusatz von Aktivkohle) um (39b).

Das Filtrat wird in eine weite Porzellanschale gegeben und so lange unter einen gut ziehenden Abzug gestellt, bis das Lösungsmittel verdunstet ist (beim Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsvakuumverdampfer besteht Explosionsgefahr!). Den Rückstand schüttelt man mit 150 ml Methylenchlorid aus, verwirft das Nichtgelöste und gibt die Methylenchloridlösung auf eine neutrale Aluminiumoxidsäule¹⁰²⁾. Als Fließmittel werden 500 ml Äther über die Säule gegeben. Das Eluat wird aufgefangen,

102) Die Säule hatte eine Länge von 30 cm und einen Durchmesser von 3 cm. Das Absorptionsmittel wurde in Methylenchlorid eingeschwämmt.

sobald es rot gefärbt ist. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels kann aus Äthanol umkristallisiert werden (39a).

39a: rote, glänzende Nadeln, die bei 120° schmelzen.

Ausbeute: 0,75 g (dreimal aus Äthanol umkristallisiert).

Errechnete Summenformel: $C_{10}H_{11}ClN_6O_2$ (282,69)

Gef. C 42,47 H 4,00 Cl 12,81 N 29,90 (%)

Ber. C 42,50 H 3,92 Cl 12,55 N 29,74 (%)

Molekulargewichtsbestimmung: 273 / 273 / 281 / 282

39b: braune, glänzende Nadeln vom Schmelzpunkt 146° .

Ausbeute: 0,45 g (dreimal aus Äthanol umkristallisiert).

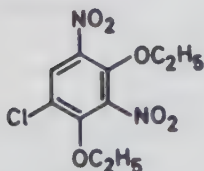
Errechnete Summenformel: $C_{14}H_{20}ClN_5O_2$ (325,80)

Gef. C 50,99 H 6,06 Cl 10,59 N 21,89 (%)

Ber. C 51,62 H 6,20 Cl 10,88 N 21,50 (%)

Molekulargewichtsbestimmung: 332 / 333

1,3-Dinitro-2,4-diäthoxy-5-chlorbenzol (40)



0,1 Mol 1,3-Dinitro-2,4,5-trichlorbenzol werden in 600 ml Äther gelöst. Man kühlt die Lösung auf 0° ab und fügt tropfenweise eine ebenfalls kalte Lösung von 0,2 Mol Natrium in 80 ml Äthanol hinzu. Danach wird eine Stunde bei 0° gerührt. Man nimmt jetzt das Eisbad weg und läßt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Anschließend filtriert man vom ausgefallenen Natriumchlorid ab, wäscht die Ätherlösung bis zur Alkalifreiheit mit Wasser, trocknet sie über Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Der Rückstand kann jetzt aus Äthanol von 50° umkristallisiert oder destilliert werden. Man erhält gelbliche, fettige Kristalle vom Schmelzpunkt 67° . Kp. 165° (Ölbad: 220°). Ausbeute: 90% d. Th.

$C_{10}H_{11}ClN_2O_6$ (290,66)

Ber. C 41,32 H 3,81 N 9,64 (%)

Gef. C 41,14 H 3,72 N 9,37 (%)

Umsetzungsprodukte aus Pentachlorcyclohexen und 1,2-Diaminobenzolen

0,1 Mol Pentachlorcyclohexen (Isomerengemisch)¹⁰³⁾ werden mit 0,2 Mol des 1,2-Diaminobenzolderivats fein verrieben und in einer mit Steigrohr versehenen Kolben im Ölbad auf 160° erhitzt. Es tritt nach kurzer Zeit heftige Reaktion ein. Man hält das Reaktionsgemisch für etwa zwei Stunden auf 160°, läßt es abkühlen und kocht es danach dreimal mit 100 ml Äther aus (dekantieren!). Den Rückstand nimmt man mit der zur Lösung gerade notwendigen Menge einer siedenden Mischung aus gleichen Teilen Glycol und Wasser auf, filtriert die Lösung und kühlt sie auf -20° ab, bis sich Kristalle gebildet haben. Danach zentrifugiert man, trocknet den Rückstand zunächst auf einem Porzellanteller und anschließend im Wasserstrahlvakuum bei 100°.

Substanz errechnete Summenformel Mol. - Gew.	Eigenschaften Ausbeute	Analysen (%)		
		Gef.:	C	H Cl
			N	
43	blaue Kristalle;	34,81	2,59	56,48
-	F. -;	4,03		
-	0,92 g	MG: 291		
44	blaue Kristalle;	25,79	2,32	70,61
$C_6H_6Cl_6$	F. -;	0,6		
290,83	0,43 g	MG: 291		

¹⁰³⁾ Hergestellt aus techn. Pentachlorcyclohexen (ca. 60% ig) der Firma Merck durch Umkristallisieren aus Chloroform unter Aktivkohlezusatz. Der Firma Merck sei an dieser Stelle nochmals für die Überlassung des Rohprodukts gedankt.

Lebenslauf

Am 10. Mai 1939 wurde ich als Sohn des Apothekers Georg Cramer und seiner Ehefrau Inmgard geb. Schröbler in Zwickau geboren. Von 1945 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Zwickau-Flanitz, Winkwitz und Meißen, anschließend bis zur mittleren Reife die Johannis-Schule Meißen. 1957 bestand ich an der Ernst-Schneller-Schule Meißen die Reifeprüfung und im März 1958 erhielt ich an der Ricarda-Huch-Schule Gießen die Anerkennung meines Abiturs. Nach zweijähriger Praktikantenzeit in der Schloß-Apotheke Bad Pyrmont und der Hof-Apotheke Detmold legte ich im April 1960 in Detmold die pharmazeutische Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1960 begann ich an der Philipps-Universität Marburg das Studium der Pharmazie. Nach bestandener Staatsprüfung im April 1963 war ich ein halbes Jahr als Kandidat der Pharmazie in der Stern-Apotheke Erkelenz tätig und studierte anschließend wieder in Marburg zwei Semester Chemie und Lebensmittelchemie. Im Mai 1964 erhielt ich die Bestallung als Apotheker. Im Juni 1964 heiratete ich die Kandidatin der Pharmazie Walburga Schulte aus Bergisch Gladbach. Im Wintersemester 1964 begann ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden die vorliegende Dissertation. Seit Mai 1965 verwalte ich die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Böhme, Dimroth, Drawert, Eiden, Hänsel, Kating, Luhn, Mahr, Musso, B. Schmidt, Severin, Siegert, Stachel, v. Stosch, Walcher und Zinner.

BAMBERGER FOTODRUCK · RUDOLF RODENBUSCH
8600 BAMBERG · Markusplatz 22 · Telefon: 0951/26794